

Tartu Ülikool

Tervishoiu instituut

**INIMESE PAPILLOOMIVIIRUSINFEKTSIOONIGA
SEOTUD PAHALOOMULISED KASVAJAD EESTIS. HPV-
VAKTSIINI POTENTSIAAL VÄHIENNETUSTÖÖS**

Magistritöö rahvatervishoius

Madleen Orumaa

**Juhendaja: Mari Nygård, PhD, Norra Vähiregister, HPV-ga seotud
haiguste epidemioloogia uurimisgrupi vanem teadur**

Tartu 2014

Magistritöö tehti Tartu Ülikooli tervishoiu instituudis.

Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaitsmiskomisjon otsustas 30.05.2014 lubada väitekirja terviseteaduse magistrikraadi kaitsmisele.

Retsensent: Piret Veerus, PhD, Tervise Arengu Instituut, vanemteadur

Kaitsmine: 10.06.2014

SISUKORD

LÜHIKOKKUVÕTE	4
1. SISSEJUHATUS	5
2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	6
2.1. Inimese papilloomviirusnakkus.....	6
2.2. Inimese papilloomviiruse tüüpide alagrupid	8
2.4. HPV poolt põhjustatavad tsüto- ja histopatoloogilised muutused.....	9
2.5. Nakatumise kestvus	10
2.6. Emakakaelavähi skriining	10
2.7. HPV levimus	11
2.8. Mehed ja HPV	12
2.9. Inimese papilloomviirusega seotud vähkkasvaja	12
2.10. HPV-ga seotud vähki haigestumise riskitegurid.....	12
2.11. HPV-ga seotud vähkide epidemioloogia ülevaade maailmas.....	13
2.11.1 Emakakaelavähk ICD-10: C53	13
2.11.2 Tupevähk ICD-10: C52.....	13
2.11.3 Häbemevähk ICD-10: C51.....	14
2.11.4 Peenisevähk ICD-10: C60.....	14
2.11.5 Anaalvähk ICD-10: C21	14
2.11.6 Keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähk ICD-10: C01, C09, C10	15
2.12. HPV vastane vaktsiin.....	15
2.13. HPV-vaktsiini turvalisus.....	17
3. EESMÄRGID	18
4. MATERJAL JA METOODIKA	19
4.1. Valim	19
4.2. Üldkogum.....	20
4.3. Vanusgruppidesse jagamine	20

4.4.	Statistiline analüüs	21
4.5.	Populatsiooni panusosis	21
5.	TULEMUSED	22
5.1.	Vähipaikmete etioloogiline seos HPV 16 ja 18 tüüpidega	22
5.2.	HPV-ga seotud vähkidesse haigestumine Eestis.....	27
5.2.1	Eesti rahvastik aastatel 1998–2008.....	27
5.2.2	Emakakaelavähk	29
5.2.3	Häbemevähk	32
5.2.4	Tupevähk	33
5.2.5	Peenisevähk	34
5.2.6	Suuneelupiirkonna vähid	35
5.2.7	Anaalvähk	37
5.3.	HPV-vaktsiini mõju HPV-ga seotud vähkidesse haigestumisel Eestis	40
6.	ARUTELU	43
7.	JÄRELDUSED	46
8.	KASUTATUD KIRJANDUS	47
	SUMMARY	51
	TÄNUAVALDUS	53
	CURICULUM VITAE	54

LÜHIKOKKUVÕTE

Inimese papilloomiviiruse (ingl *human papillomavirus*) vastase vaktsiini väljaarendamine on olnud märkimisväärse tähtsusega ja vähiennetustöö on tänu HPV-vaktsiini kasutuselevõtuga oluliselt tõhustunud. Kuigi Eestis ei ole HPV-vaktsiini veel laialt kasutusele võetud, on maailmas immuniseeritud miljoneid naisi ja selle aja jooksul pole tõsiseid kõrvalnähtusi registreeritud.

Selles kvantitatiivses läbilõikeuuringus ühildati kirjanduses avaldatud HPV nakkuse etioloogiline osakaal erinevates vähipaikmetes nende vähkide esmashaigestumusmääraga Eestis ja hinnati viiruse genotüüpide 16 ja 18 vastu immuniseerimise potentsiaalset mõju vähiennetustööle Eestis.

Kirjanduses avaldatud artiklite põhjal koostati kokkuvõtlikud tabelid emakakaela-, hääbeme-, tupe-, tonsilli-, keelepõhja-, suuneelu-, anaalpiirkonna- ja peenisevähkide ja HPV infektsiooni vaheliste põhjuslikke seoste kohta. Kasutades Eesti Vähiregistri andmeid, tehti ülevaade eelpoolnimetatud HPV poolt põhjustatud vähkide leviku kohta Eesti rahvastikus. Vähkidesse esmashaigestumise hindamiseks moodustati valim üheteistkümne aasta ehk 1998–2008 vähijuhtudest. Üldkogumisse valiti 1998–2008 aasta Eesti rahvastik. Andmed saadi Statistikaameti aruannetest.

Kokku oli sellel ajaperioodil 2841 haigestumisejuhtu, 2397 naist ja 444 meest. Keskmine haigestunute vanus oli 58,3 aastat. 84,2% juhtudest oli tegemist lameepiteelrakulise vähiga. Kõige kõrgem haigestumuskordaja oli emakakaelavähil $22,7/10^5$, sellesse haigestuvad kõige sagedamini 45–49 aastased naised. Teiste HPV-ga seotud vähkide haigestumus oli tunduvalt väiksem. HPV 16 ja 18 tüüpide seos erinevate vähipaikmetel varieerus 19% ja 82% vahel. Iga-aastaselt vastab see 100 kuni 165 uuele diagnoositud vähijuhule Eestis.

HPV tüüpide 16 ja 18 vastane vaktsiin vähendaks oluliselt vähki haigestumist Eestis, ning tuleks kaaluda vaktsiini riikliku immuniseerimisprogrammi lisamist või vähemalt soodusravimite nimekirja arvamist.

1. SISSEJUHATUS

Inimese papilloomiviirus, laialt kasutusel oleva lühendina HPV (ingl *human papillomavirus*), on saatnud inimkonda juba pikalt. Enamasti inimesele kahjutu viirus põhjustab üldjuhul ebamugavaid soolatüükaid kätel ja jalgadel, kuid halvimal juhul võib tekitada genitaaltüükaid või hoopis erinevaid vähkkasvaid. Selline iseloomude erinevus tuleneb HPV tüüpide rohkusest ja varieeruvusest.

Kõige rohkem on räägitud HPV ja emakakaelavähi seostest, kuid samuti on kinnitatud seos HPV ja muude vähipaikmete vahel, näiteks häbeme, tupe, peenise, anaal, suuneelu, tonsillide ja keelepõhja vahel. See tähendab, et nii naised kui ka mehed on ohustatud HPV-nakkuse tagajärjel tekkivate haigusseisundite poolt.

Emakakaelavähk on ainuke sellest nimekirjast, millele tehakse laialdast skriiningut, et emakakaelal toimuvaid patoloogilisi muutusi võimalikult vara avastada ja vajadusel ravida. Eestis toimib skriining alates 2003. aastast. Kuid nüüdseks üle kümne aasta kestnud skriiningprogramm, mida reklaamitakse nii meedias kui ka personaalselt kontrolli kutsutavatele naistele, ei ole andud loodetavat efekti. Osalemismäär on jäänud madalaks ja haigestumuse vähenemist ei ole toimunud. Ometi on emakakaelavähi puhul tegemist ennetatava haigusega.

2006. aastast on väljas HPV vastane vaktsiin, mis on näidanud väga häid tulemusi viiruse ohjamisel. Vaktsiin on hetkel ainus vahend, mis aitab vähendada HPV poolt põhjustatud haiguskoormust nii meestel kui ka naistel kõikides eelnimetatud paigetes. Alates vaktsiini väljatulemisest on tehtud suurel hulgal vaktsiini toime-, mõju-, kõrvalmõjude-, kuluefektiivsuse- ja muid uuringuid. Toetudes tõenduspõhistele allikatele, ollakse veendumusel, et HPV-vaktsiin on ohutu kasutamiseks nii meestel kui naistel alates 12-eluaastast ning see hoiab ära nakatumist erinevatesse vähkidesse ning genitaaltüügastesse. Suurimaks probleemiks on välja toodud vaktsiini kõrge hind, mistõttu leitakse, et üleriigiline vaktsineerimine ei ole riikidele sageli kuluefektiivne.

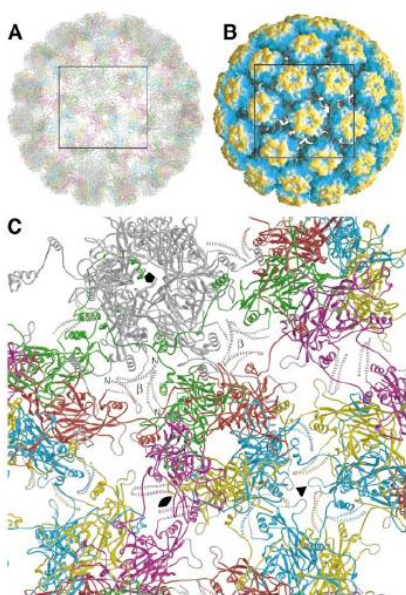
Käesolev töö keskendub HPV poolt põhjustavate vähkide esinemussagedusele Eestis ja vähijuhtusid ennetava HPV-vaktsiini potentsiaalile Eesti populatsioonis. Uuritakse, kas ja kui palju vähendaks HPV-vaktsiini laialdane kasutuselevõtt Eestis HPV poolt põhjustatud vähkidesse haigestumist.

2. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

2.1. Inimese papilloomviirusnakkus

Papilloomviirused on mitmekesine viiruste grupp, mida on leitud rohkem kui 20 erineval imetajaliigil, kuid seda esineb ka lindudel ja roomajatel (1). Meditsiinilise tähtsuse tõttu on inimese papilloomviirust palju uuritud ning nüüdseks on identifitseeritud rohkem kui 100 erinevat tüüpi, mis on seotud erinevate patoloogiatega (1, 2). Aastatuhandeid toimunud koevolutsiooni käigus on viirus kohastunud eluks inimorganismis. Koevolutsioon on viimistlenud viiruse- peremehe suhtlemist nii, et normaalne HPV elutsükkel toimub muidu tervel inimesel väikse või olematu haigestumisega (2).

Inimese papilloomviirus on väikene (55–60nm) ümbriseta kahekümnetahukaline (ingl *Icosahedrons*) “kristall”, milles kapsiid ehk valguline kate ümbritseb kaheaahelalist 8000 aluspaarist koosnevat DNAd, mis kodeerivad kaheksat viiruse geeni (2, 3). Viirust ümbritsev kapsiid koosneb valkudest, millede süntees on määratletud HPV nn hiliste geenide poolt, need on L1 ja L2. *In vitro* produtseeritud L1 valk moodustab iseeneslikult kahekümnetahukalise kristalli, mis meenutab väliselt viirust, kuid see ei sisalda viiruse DNAd. Lisaks hilistele geenidele kodeerib viirusgenoom veel varajaste valkude (ingl *early proteins*) E1, E2, E4, E5, E6 ja E7 sünteesi. Need võimaldavad viiruse transkriptsiooni ja replikatsiooni ning suhtlevad peremeesorganismiga (4, 5). Papilloomiviirustega nakatumisel siseneb viiruse DNA epiteelraku tuuma ning hakkab seal paljunema. Viiruste DNA lülitub epiteelraku kromosoomidesse ja nakatunud rakk hakkab tootma onkovalke.

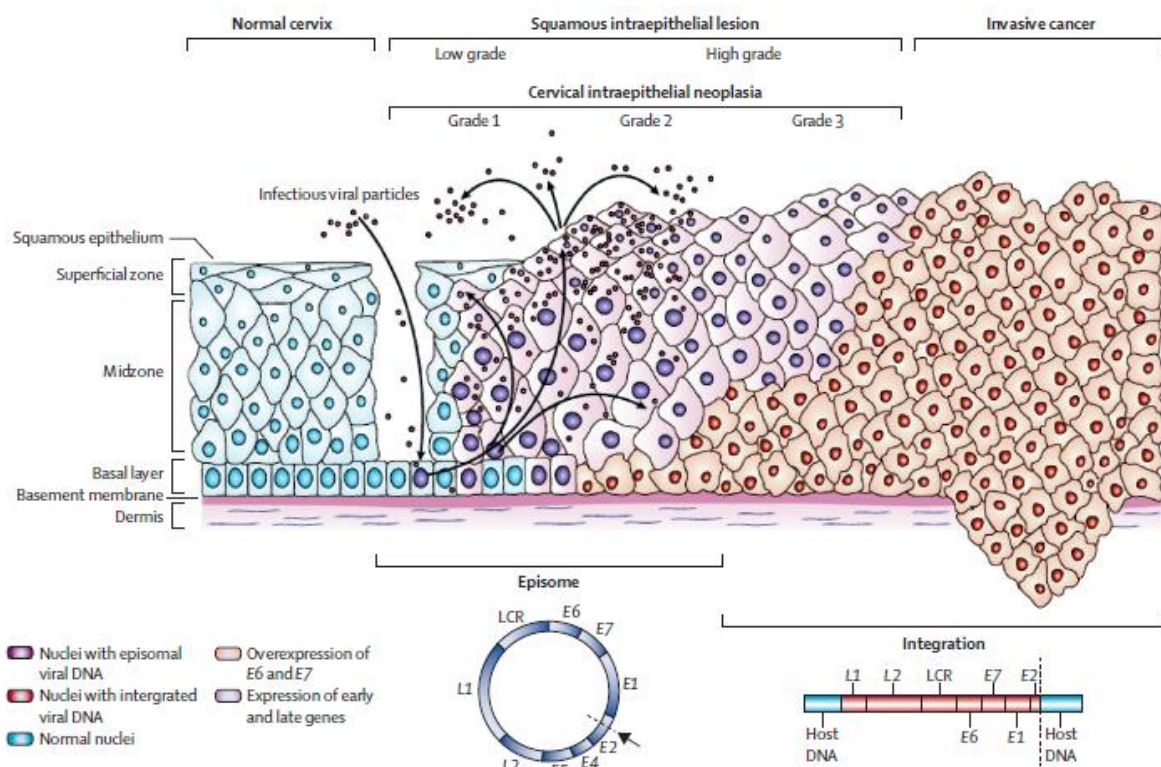


Joonis 1. A: viiruse kapsiidi ülevaade. B: molekulaarse pinna vaade, värvid vastavalt keskkoha kaugusest. C: viiruse pinna lähivaade (6).

HPV siseneb kehasse vaid läbi limaskestast või naha vigastuste. Naha-HPV nakatab peremeest löigete kaudu: tavaliselt kas jalgadel või sõrmedel. Genitaal-HPV tüübid sisenevad kehasse kas mikrohaavandite kaudu seksuaalvahekorra ajal või toimub nakatumine transformatsioonitsoonis, kus basaalkiirakud on otseselt eksponeeritud viirusele (Joonis 2). Lisaks tavalisele seksuaalvahekorrale on põhjust arvata, et viirus võib sattuda kehasse veel anaalse ja oraalse vahekorra ajal. (7, 8).

HPV erineb teistest sugulisel teel levivatest patogeenidest, nagu inimese immuunpuudulikkuse viirus HIV (mis on ümbrisega RNA-viirus) ja herpes simpleks viirus HSV-2 (mis on suur ümbrisega DNA-viirus), selle poolest, et enamuse HPV infektsioone taandub iseenesest ja ei põhjusta haigust (2).

Joonisel 2 on näha epiteelkihi ehitus ja papilloomviirusega nakatumise protsess. Nimelt nakatab papilloomviirus emakakaela lameepiteeliraku basaalmembraanikihti, mis koosneb ühest rakukihist. Basaalmembraan eraldab epiteeli selle all olevast sidekoest, seal toimub samuti rakkude jagunemine. Basaalmembraanist distaalsemal on para-basaalrakud ning selle kohal omakorda ogarakud. Liikudes edasi epiteeli vaba pinna poole, muutuvad rakud ja nende tuumad järjest lamedamaks. Ogakihi rakkude kohal on mitu rida lamenenud lamerakke (9). Viiruse genoomi integratsiooni tulemusel peremeesraku genoomi hakatakse tootma viirusevalke ja onkovalke, mille tõttu häirub normaalne rakkude replikatsiooni- ja apoptoosisüsteem. Epiteelrakud võivad nakkuse tulemusel jääda aktiivsesse tsükklisse, mis põhjustab tihenemist, mõnikord väljapoole kasvava epiteeli kahjustust. Rakkude keratiniseerumisfaasis, mil rakud hakkavad tavaliselt epiteelist eralduma, lülitub tööle L-geen ning vabaneb viirusosake, mis võib nakatada järgmist organismi (4, 10).



Joonis 2. HPV elutsükkel emakakaela epiteelis (11).

2.2. Inimese papilloomviiruse tüüpide alagrupid

Papilloomviiruste klassifikatsioon põhineb homoloogilisel nukleotiidide järjestusel, mis moodustavad erinevad evolutsioonilised grupid. Genitaalidel levivad HPV tüübid kuuluvad alagruppi A (tuntud kui α -papilloomviirused), selle grupi tüübid on näiteks HPV 6 ja 11. Need võivad nakatada veel suupiirkonda, kuid peamiselt on nad seotud healoomuliste papilloomidega genitaalpiirkonnas. A-grupi viiruste hulgas on kõrge riskiga HPV-tüüpe, millest kõige tuntumad on HPV 16 ja 18, mis põhjustavad limaskestast kahjustust ja mis võivad mõnel indiviidil edasi areneda kõrgema astme neoplaasiaks ja vähiks. HPV 2 ja 10 on lähedalt seotud A-alagrupi viiruse tüübid ja on nahal esinevate erinevate tüügaste peamised põhjustajad (1).

Teine suur grupp inimese papilloomviiruseid kuuluvad B-alagruppi. B1-alagrupi viirused on HPV tüübid, mis põhjustavad üldrahvastikul või indiviididel mitteväljendunud või latentset põletikku (nt HPV 5). Selline olukord on ohtlik immuunsüsteemi langusega inimestele, sest neil võib areneda viiruse tagajärjel nahavähk. Seetõttu on alust arvata, et B1-viirused põhjustavad mitte-melanoomset nahavähki. B2-alagrupi tüübid, nagu näiteks HPV 4 seevastu põhjustavad suurel osal populatsioonist nahatüükaid (1).

2.3. Inimese papilloomviiruste klassifikatsioon

HPV tüüpide klassifitseerimine on olnud papilloomviiruse avastamisest saadik aktuaalne. Teaduse arengu ja uuringumeetodite paranemisega seoses, täiendatakse ja muudetakse erinevate tüüpide asetust vastavates kategooriates (12, 13).

Aastatel 2007–2009 Ameerika Ühendriikides New Mexicos läbi viidud uuringus analüüsiti PCR-meetodil 379 000 Pap-testi, et järjestada HPV tüübid genotüübi järgi. Edukalt määrati genotüüp 59 644 proovil ning nende alusel jagati HPV tüübid nelja kategooriasse:

- 1) HPV tüübid, mis võivad põhjustada emakakaelavähki: kartsinogeensed (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 ja 68) või madala riskiga (kõik ülejäänud HPV tüübid, kaasa arvatud 6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70–73, 81–84, IS39 ja 89)
- 2) Viis kõige sagedasemat HPV tüüpi, mida on emakakaelavähi korral täheldatud (HPV 16, 18, 31, 33 ja 45)
- 3) HPV vaktsiinide poolt ennetatavad grupid – kahevalentne Cervarix (HPV 16 ja 18), neljavalentne Gardasil (HPV 6, 11, 16 ja 18) ja järgmise põlvkonna üheksavalentne vaktsiin (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ja 58)
- 4) Fülogeneetilise jagunemisega grupid: α 1 (HPV 42), α 3 (HPV 61, 62, 72, 81, 83, 84 ja 89), α 5 (HPV 26, 51, 69, 82 ja IS39), α 6 (HPV 53, 56 ja 66), α 7 (HPV 18, 39, 45, 59, 68 ja 70), α 8 (HPV 40), α 9 (HPV 16, 31, 33, 35, 52, 58 ja 67), α 10 (HPV 6, 11 ja 55), α 11 (HPV 64 ja 73), α 13 (HPV 54) ja α 15 (HPV 71) (14).

2.4. HPV poolt põhjustatavad tsüto- ja histopatoloogilised muutused

Peamiselt HPV poolt põhjustatud tsütopatoloogilisi muutusi võib mitmeti klassifitseerida. Kõige enam on kasutusel nn. Bethesda klassifikatsioon, mille kohaselt tsütoloogilised muutused võib jagada: a) normaalsed rakud, b) madala astme lamerakuline intraepiteelne muutus ehk LSIL (ingl *low-grade squamous intraepithelial lesion*), c) ebaselge prognoosiga muutused ASCUS (ingl *atypical squamous cell of unknown significance*), d) silinderepiteeli muutused AGUS (ingl *atypical glandular cell of unknown significance*), e) tõsised muutused lameepiteelis HSIL (ingl *high-grade squamous intraepithelial lesion*) (15). Enamikel inimestel taanduvad patoloogilised muutused ja infektsiooni molekulaarsed näitajad iseeneslikult. Teadmata põhjustel sellist taandarengut alati ei toimu, vaid rakumuutused

arenevad mõningatel juhtudel edasi kõrgeastme lamerakuliseks intraepiteelseks haiguskoldeks, mis võib aastatega areneda vähiks (16).

Emakakaelavähi-eelseid histopatoloogiliseid muutuseid kirjeldatakse sageli nn CIN (ingl *cervical intraepithelial neoplasia*) klassifikatsiooni alusel. Premaliigsed muutused näitavad histoloogiliste ebanormaalsuste taset ja haaratust alates CIN1-st (kerge düsplaasia) ja CIN2-st (mõõdukas düsplaasia) lõpetades CIN3-ga, mis tähendab kaugele arenenud düsplaasiat ehk *carcinoma in situ*'t (17). CIN1 tasemel muutused ei ole püsivad ja võivad ilma sekkumiseta taandareneda. Mõõduka düsplaasia korral on tegemist juba niivõrd suurte epiteelialsete muutustega, et normaalseid rakke võib leida ainult epiteeli pindmises kolmandikus. *Carcinoma in situ* või CIN3 puhul on epiteeli normaalne ehitus täielikult kadunud ning atüüpilised rakud asuvad epiteeli välimistes kihtides ja puudub lamerakkude normaalne keratiniseerumine (18).

2.5. Nakatumise kestvus

Enamikel naistel, kes on nakatunud mõne kindla HPV tüübiga, ei näita kordustestid 6–12 kuud pärast nakkuse avastamist enam viiruse olemasolu (19). Ho jt 1998 aasta uuring näitas, et 70% naistest, kellel algselt tuvastati inimese papilloomviiruse tüüp, ei olnud enam 12 kuu pärast nakatunud ning 24 kuu pärast oli neist nakatunud ainult 9%. Keskmine nakkuse periood oli 8 kuud. Kõige kauem püsisid tüübid 16, 18, 61, 73 ja AE7 (20). Ei saa välja tuua täpset nakatumise kestvuse perioodi, kuna erinevatel uuringutel on eri perioodi järel korduskontrollid ja nii ei saa kindlalt väita, millal on viirus jäänud püsivaks. Ei ole selge, mis põhjustab viiruse püsimist ja mitte-püsimist. Samuti ei ole teada, kas siis, kui test viirust enam ei näita, on viirus lahkunud peremehe organismist või on viirusel latentne periood (17, 19).

Inimese papilloomviirus on enamasti kaitstud peremehe immuunvastuse eest, kuna nakatumine piirdub epiteeliga, kus leidub vaid väheseid immunokompetentseid rakke. HPV-nakkus põhjustab immuunvastust, kuid antikehasid võib vereseerumis leida vaid madalates tiitrites. Antikehi on leitud erinevate viirusosade vastu (L1, E6, E7). 54–69% HPV 16, 6 ja 18 tüüpidesse nakatunutel puudusid antikehad (4).

2.6. Emakakaelavähi skriining

Viimased 60 aastat on emakakaelavähi tuvastamiseks ja ennetamiseks kasutatud Papanicolaou' testi ehk Pap-testi. Pap-testi skriining on olnud edukas ja vähendanud

emakakaelavähi juhtude arvu. See test tõstab inimese individuaalset kaitset kuid rahvatervise seisukohalt on efekt madal, kui korrapäraselt on testimata alla 70% rahvastikust. 60% naistest, kes on emakakaelavähki haigestunud, ei ole osalenud või osalesid ebaregulaarselt iga-aastases skriiningus. Skriiningu probleemiks on ligikaudu 30% esinevad vale-negatiivsed tulemused, mis tähendab, et kõiki juhtusid ei ole siiski võimalik avastada. Elukvaliteeti mõjutavad veel vale-positiivsed tulemused, mis põhjustavad stressi ja hirmu ning võivad viia partneritevahelisele usalduse puudumiseni (21).

Eestis on emakakaelavähi sõeluuringuid läbi viidud alates 2003. aastast, mil Eesti Haigekassa saatis naistele kutsed osalemiseks, kuid ainult 21,7% neist otsustas võimalust kasutada (22). Alates 2004. aastast astus Eesti organiseeritud skriiningprogrammi, see tähendas vajadust välja töötada vähistrateegia ja üleriigiline skriiningprogramm. See sai teoks aastal 2006 ja sellest ajast kutsutakse naisi vanuses 30–59 eluaastat iga viie aasta järel uuringule. Aastatel 2003–2005 tõusis skriiningust osavõtvate naiste arv 3,0%lt 14,4%ni. 2006. aastal osales skriiningus 12,7% kutsutud naistest (23). Madala osalemismäära tõttu on emakakaela skriining Eestis rahvatervishoiu seisukohast vähese efektiivsusega. 2011. aastal Tartu Ülikooli Tervishoiu instituudis kaitstud Alice Kivistiku magistritööst selgub, et naised ei osale skriiningus, kuna nad on hiljuti käinud naistearsti juures kontrollis, tunnevad hirmu proovi andmise ees, vastuvõtule on pikad ooteajad või ei sobi kliiniku asukoht või vastuvõtuajad (24).

2.7. HPV levimus

Arvatav HPV-viiruse levimus maailma naisrahvastikus on 2–44%. Lai varieeruvus on tingitud erinevate uuringute meetodilistest erinevustest: naised vanuses 20–27 eluaastat on sagedasti nakatunud HPV-ga, kuid vanuse suurenedes väheneb HPV-infektsiooni levimus oluliselt. Seega mõjutab uuritavate vanus oluliselt HPV levimust. Samuti oleneb HPV levimus sellest, kui tundlikke teste kasutati HPV DNA tuvastamisel. 2007. aastal koostatud meta-analüüs näitas, et HPV levimus maailmas on 10,4% (95% UV 10,2–10,7). Samuti tõi uuring välja levimuse geograafilise varieeruvuse (25). HPV DNA-põhised uuringud on leidnud, et rohkem kui 50% seksuaalselt aktiivseid naisi on mingil ajahetkel nakatunud ühe või mitme kartsinogeense HPV tüübiga. On leitud, et 25-aastaste naiste seas on kõrge riskiga HPV tüüpide levimus 27,4% (19). HPV tüüp 16 esineb kõige sagedamini nii tervetel naistel (24,3%) kui ka emakakaelavähki nakatunutel (54,6%). On leitud, et emakakaelavähi koes võivad korraga esineda mitmed HPV tüübid, sagedasemad on HPV 16 ja 18 (26).

Eestis 2005–2006 aastal läbi viidud HPV levimus-uuringust tervetel naistel selgus, et HPV üldine levimus 18–35 aastaste vaksineerimata naiste hulgas on 38% (95% UV 31–45%), sealhulgas oli kõrge riskiga tüüpide levimus 21% (95% UV 16–26%). Kõige suurem oli viiruse levimus 21–25-aastaste vanusegrupis, mis oli 46% (95% UV 34–62%) (27).

2.8. Mehed ja HPV

HPV esinemine meestel on küllaltki sage, kuid seda ei ole nii palju uuritud kui naistel. HPV levimus meestel erineb riigiti. Uuringute põhjal ühtsete tulemuste välja toomine on raskendatud, kuna uuringusse võetud vähipaigete arv erineb (19). Dunne' jt poolt 2006 aastal kokku pandud kirjanduse ülevaates HPV levimuse kohta tervetel meestel leiti, et HPV-ga on nakatunud 1,3–72,9% meestest. Enam kui pooled uuringud leidsid HPV levimuseks rohkem kui 20% (28). 2006. aasta Carvalho jt uuringust selgus, et 35,2% meestest, kes külastasid uroloogia kliinikut, olid nakatunud HPV-ga (29).

2.9. Inimese papilloomviirusega seotud vähkkasvajad

Palju on räägitud HPV poolt põhjustatud emakakaelavähist, kuid HPV kartsiongeensed tüübid võivad põhjustada veel mitmete teiste paikmete vähkkasvajaid. HPV mängib olulist ja kinnitatud rolli tupe-, häbeme-, peenise- ja anaalvähi tekkes. Nüüdseks on kinnitatud, et HPV põhjustab ka pea- ja kaelapiirkonnas vähki: peamiselt suuneelu-, tonsilli-, keele- ja suuõõnevähki. Ometi neelu- ja söögitoruvähi seoseid HPV-ga pole leitud. Kinnitust on leidnud aga see, et HPV 5 ja 8 tekitavad koostoimel UV-kiirgusega nahavähki (30).

2.10. HPV-ga seotud vähki haigestumise riskitegurid

On hulk lisategureid, mis on seotud vähki haigestumisega. Kolm potentsiaalselt riskitegurite rühma on:

1) keskkonna või väliste tegurite mõju: suitsetamine, suur loomulikul teel toimunud sünnituste arv, samaaegne nakatumine teistesse sugulisel teel levivatesse haigustesse, hormonaalsed kontraseptiivid.

2) viiruslikud lisategurid, nagu näiteks nakatumine spetsiifilisse tüüpi (näiteks HPV 16); kaasnakatumine mõne teise HPV tüübiga; HPV eri variandid ja viiruslik integratsioon.

3) „*host cofactors*“, sealhulgas endogeensed hormoonid, geneetilised omadused ja muud tegurid, mis on seotud immuunvastusega. (7, 30, 31)

2.11. HPV-ga seotud vähkide epidemioloogia ülevaade maailmas

2.11.1 Emakakaelavähk ICD-10: C53

Kõige tuntum ja uuritum HPV poolt põhjustatud kasvaja on emakakaelavähk. See on sageduselt kolmas naistel esinev vähkkasvaja maailmas. 2008. aastal oli maailmas hinnanguliselt 529 000 uut juhtu ja 274 000 surma (32). Suurem enamus emakakaelavähi juhtudest diagnoositi arengumaades, kus 15% naistel esines emakakaelavähk. Suremusmäär on siiski oluliselt madalam kui haigestumine. Ülemaailmselt on suremuse ja haigestumise omavaheline suhe 55%. 5-aastane elulemusmäär varieerub regioonide vahel – hea prognoosiga ja madala riskiga piirkondades nagu USA ja Euroopa on selleks üle 60%, kuid arengumaades nagu Aafrika riigid, on elulemusmäär 30% (33). Tõenäoliselt on USA ja Euroopa kõrgema elulemusmäära põhjuseks skriiningprogrammid, mis võimaldavad ravida vähieelseid muutusi või avastada kasvajat tema varajases arengustaadiumis, milles on prognoos parem.

Aastal 2008 sai dr. Harald zur Hausen füsioloogia-mediitsiini Nobeli auhinna tõestades, et inimese papilloomviirus põhjustab emakakaelavähki. See oli üle 30 aasta tehtud töö tulemus emakakaelavähi etioloogia selgitamisel (34).

2.11.2 Tupevähk ICD-10: C52

Naissuguorganite pahaloomulistest kasvajatest 2% on tupekartsinoomid. Tupevähk võib olla tekkinud emakakaela- või tupevähi metastaasidest või endomeetriumi vähist. Mittegünekoloogilistest põhjustest on välja toodud, et metastaase või otsest vähikollet on antud kusepõie-, kusiti-, kusiti kõrvalnäärme- või pärakukasvajad. Eelneva 5 aasta jooksul on 30% patsientidest põdenud emakakaelavähki (35). Tuppe ja emakakaela katab erinev epiteelkude ja seetõttu on erineb suuresti nende paikmete vähkihaigestumine (34). Enamik tupevähi haigestunutest on vanemad naised, kes on läbinud menopausi (35). Hinnanguliselt on maailmas igal aastal 40 000 uut häbeme- ja tupevähi juhtu (36).

2.11.3 Häbemevähk ICD-10: C51

Ligikaudu 3-5% kõikidest naissuguorganite kasvajatest moodustab häbemevähk (37). Selle kirjeldamisel tuuakse sageli epidemioloogilisi paralleele emakakaela lameepiteelraku kasvajaga (38). Tavaliselt tekib häbemevähk naistel vanuses 70–80 eluaastat, harva täheldatakse seda alla 35-aastastel naistel (37). Aastal 2010 oli USAs 3900 uut häbemevähi juhtu ning 920 surma (39).

2.11.4 Peenisevähk ICD-10: C60

Peenisevähk moodustab ligikaudu 0,5% kõikidest meestel esinevatest kasvajatest (33). Haigestumus peenisevähi varieerub rahvastikurühmades, kuid enamikes arenenud riikides on see harva esinev haigusseisund. USAs on vanusele standarditud haigestumuskordaja $0,3-1,8/10^5$ elaniku kohta. Kõige suurem haigestumuskordaja on arengumaades (Ugandas $2,8/10^5$, Brasiilias $1,5-3,7/10^5$). Madalaim teadaolev haigestumine on Iisraeli juutide seas, $0,1/10^5$ (40). Peenisevähi 5 aasta suhteline elulemus on Euroopas 70% ja USAs 63% (41). HPV DNAd on leitud 40–50% peenisevähi juhtudest (33).

Daling'i jt 2005. aastal USAs läbi viidud populatsiooni-põhisest läbilõikeuuringust selgus, et peenisevähi haigestuvad sagedamini vallalised suitsetavad ümberlõikamata mehed, kes on nakatunud inimese papilloomviirusega. Samuti olid määrava tähtsusega erinevad peenisekahjustused, nagu punetus, naharebend või vigastused (42).

2.11.5 Anaalvähk ICD-10: C21

Anaalvähk on haigus, mida esineb keskealistel täiskasvanutel, ja moodustab 2–4% kõikidest gastrointestinaalse trakti kasvajatest (43, 44). Naistel esineb anaalvähi poolteist kuni kaks korda sagedamini kui meestel. Aastas haigestub heteroseksuaalses rahvastikus üks inimene 100 000 elaniku kohta ning aastas diagnoositakse Inglismaal hinnanguliselt 500 uut juhtu ja USAs 3500 uut juhtu. Haigestumine on meeste hulgas suurem nende seas, kes harrastavad anaalvahekorda ($35/10^5$ mehe kohta). Samuti on HIV-positiivsetel kaks korda suurem risk haigestuda (43). Homoseksuaalsetel meestel, kes on HIV-positiivsed, on anaalvähi haigestumus hinnanguliselt 10–30 korda kõrgem kui üldrahvastikul. USAs ja muudes arenenud riikides on haigestumiste arv anaalvähi järjepidevalt mitmel kümnendil kasvanud. USAs on 5 aasta elulemus lokaalse kasvaja puhul 80% ja metastaaside puhul 20% (44).

2.11.6 Keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähk ICD-10: C01, C09, C10

Aastal 2006 oli Euroopas kokku üle miljoni suuõõne- ja neeluvähki haigestumise, mis moodustas sel aastal 3,2% kõikidest vähijuhtudest. Samal aastal suri nimetatud vähkkasvajatesse haigestunud inimestest 2,5% (45). 2008. aastal tekkis juurde hinnanguliselt 135 000 neeluvähi uut juhtu maailmas, mis on 1,1% kõikidest juhtudest, ning surmasid oli 95 000, mis on 1,3% kõikidest juhtudest (32). Suremusmäär suuneeluvähki on piirkonniti erinev, nimelt Kesk- ja Ida-Euroopas on kaks korda rohkem surmajuhtusid kui ülejäänud Euroopas (46). Suuneel on põhiline paige, kus areneb HPV poolt põhjustatud lameepiteelrakuline kartsinoom. Osades riikides nagu, USA ja Holland kasvab suuneelupiirkonna vähijuhtude arv ning sellest on saamas suur probleem rahvatervisele (47). Peab märkima, et tähtsad riskifaktorid suuneelupiirkonna vähkide etioloogias on alkohol ja tubakas.

2.12. HPV vastane vaktsiin

Kuus kuud pärast nakatumist umbes 50% ja kolme aasta jooksul umbes 90% HPV-viirus nakkustest taandareneb spontaanselt, aga umbes 5% kõrge riskiga HPV genotüüpidest jääb püsima üle kolme aasta. Püsiv viirusnakkus emakakaelal on tugev emakakaelavähi riskitegur, kuid suur osa püsivatest viirusnakkustest siiski taandareneb. Neist umbes 10% areneb viirusnakkuse tagajärjel emakakaela lameepiteelis mõõdukaks ja/või kaugelearenenud düsplaasiaks, nendest omakorda umbes 30% ravita jäänud muutustest areneb järgneva 30 aasta jooksul edasi emakakaelavähiks (48). Kõige suurem nakatumise risk, nagu varem mainitud, on 16–24 aastastel naistel, kes on seksuaalselt aktiivsed. Vähieelseid muutusi saab avastada Pap-testide ja HPV testide abil, kuid üle 80% maailma naistest puudub võimalus saada õigeaegselt vastavaid uuringuid. On leitud, et vaktsineerimine vähendaks haigestumust piirkondades 14 juhuni aastas, kus muidu diagnoositakse aastas 50–80 juhtu 100 000 elaniku kohta (49). Vaktsiinide kasutuselevõtmine ja nende tulemuslikkus annab põhjust arvamiseks, et Pap-testide aeg on möödas ning algab vaktsiinide laiem kasutamine (50).

Juunis 2006 jõudis turule neljavalentne vaktsiin Gardasil HPV 6, 11, 16, ja 18 tüüpide vastu. Seda kasutatakse naistel vanuses 9–26 eluaastat. Oktoobris 2009 anti litsents kahevalentssele vaktsiinile Cervarix HPV 16 ja 18 tüüpide vastu. Mõlemad on mõeldud emakakaelavähi ja vähieelseste muutuste ennetamiseks, kuid Gardasil toimib lisaks vähi ennetamisele veel genitaaltüügaste vastu. USA HPV-vaktsiini rakendusjuhise kohaselt soovitatakse rutiinselt immuniseerida kolme kordusdoosiga, kasutades kas kahevalentset või

neljavalentset vaktsiini. Tüdrukutele ja noortele naistele, kes on vanuses 13–26 aastat, soovitatakse samuti vaktsineerimist, kuid see vajadus kaob, kui vaktsineeritud vanusrühmad jõuavad vanusesse 26 aastat. Ideaalis tuleks vaktsineerida enne esimest seksuaalkontakti (51).

Vaktsiinis kasutatud viirustüüpide L1-valgu vastu tekkinud antikehade kontsentratsiooni vereseerumis saab määrata immunodominantseid neutraliseerivaid epitoope esitavaid antigeene kasutades. HPV-viirusnakkuse järgselt neutraliseerivad immuniseerimise tulemusel tekkinud HPV antikehad HPV-viiruse, ennetades nii selle sisenemist lameepiteelrakkudesse (49). Vaktsiin sisaldab vastava viirusetüübi kesta valku L1, kuid ei sisalda HPV DNA-d. Vaktsiin ei ole nakkusohtlik ega onkogeene. Neljavalentne vaktsiin kasutab adjuvandina alumiiniumsoola ja kahevalentne AS04.

HPV-vaktsiinide kasutamist on seni soovitatud ainult naistele. Meeste/poiste vaktsineerimine vähendab genitaaltüügaste ja anaalpiirkonna vähkide arengut ja suurendab kogukonna immuunsust hoides oma partnerit viirusesse nakatumast (52, 53).

Austraalia oli esimene riik maailmas, mis alustas 2007. aastal üleriigilist naiste massvaktsineerimist. Kõiki vaktsineeritud jälgitakse üleriigiliselt ning nende haigestumise kohta peetakse registrit. Nende registrite kohaselt on alates vaktsineerimisest uute genitaaltüügaste juhtude arv noortel vaktsineeritud naistel vähenenud 73% ja 44% noortel meestel, kes ei olnud vaktsineeritud. See on tugev kinnitus kogukonna immuunsuse tekkest (54).

Nüüdseks, kui peamine vaktsiini arendamine on möödas, on rahvatervise seisukohalt oluline, et vaktsiiniga kaetus oleks vähemalt 80% selleks, et vähijuhtude arv hakkaks langema. Ometi on suur probleem riikide rahaline võimetus finantseerida vaktsineerimist, see, et vanemad ja lapsed ei soostu vaktsineerima ja et vaktsiin ei ole kättesaadav (52). Vaktsineerimise kuluefektiivsus sõltub mitmest aspektist:

- Kui palju maksab vaktsiin.
- Kui vanad on vaktsineeritavad (12–16-aastaste vaktsineerimine vs 16+ vanused).
- Kui sageli toimuvad emakakaelavähi skriiningud.
- Kas vaktsineerida ainult naisi või ka mehi.
- Kui suur on vaktsiiniga saavutatav kaetus.

Kuigi on selgeid tõendeid HPV-vaktsiini kasust meestele ja kogukonna immuunsusele, peetakse kuluefektiivsemaks ainult naiste laia kaetavusega vaktsineerimist, välja arvatud juhul, kui vaktsiini hinnad langevad (55).

2.13. HPV-vaktsiini turvalisus

Alates vaktsiini väljatöötamisest on olnud prioriteediks vaktsiini turvalisus kasutajale. Kõrvaltoimete esinemist jälgitakse hoolega ning nende esinemisel nad registreeritakse. 2009. aastal Slade jt poolt läbi viidud vaktsiini turvalisuse uuringus analüüsiti 1. juuni 2006–31. detsember 2008 neljavalentse HPV-vaktsiini manustamisel esinenud kõrvaltoimeid. Kokku saadi antud perioodil 12 424 aruannet erinevate kõrvaltoimete kohta, mis teeb 53,9 teadet 100 000 manustatud doosi kohta. 6,2% nendest oli seotud tõsiste kõrvaltoimetega. Kõige sagedasemalt esines minestust ($8,2/10^5$ doosi kohta), lokaalset reaktsiooni ($7,5/10^5$), uimasust ($6,8/10^5$), iiveldust ($5,0/10^5$), peavalu ($4,1/10^5$) ja ülitundlikuse reaktsiooni ($3,1/10^5$). HPV-vaktsiini kõrvaltoimete esinemine oli võrreldes teiste vaktsiinidega sarnane (56).

Klein jt tehtud 2012. aasta uuringus saadi sarnased tulemused – kõige sagedamini esines minestust ja süstekoha punetust, kuid ei leitud, et need oleksid ohuallikaks (57). Gee jt 2011. aasta uuringus, kus manustati kokku üle 600 000 doosi vaktsiini leiti, et ühegi kõrvaltoime esinemine oleks olnud statistiliselt oluline (58). Hiinas läbi viidud juhuslikustatud topelt-pimendatud platseebo kontrollitud uuringus saadi samuti, et HPV-vaktsiinil puuduvad ohtlikud kõrvalmõjud ning on kasutamiseks turvaline (59).

Toetudes eelnevale informatsioonile inimese papilloomviirusest, tema poolt põhjustatavatest vähkidest ning nende levimusest, samuti viiruse vastase vaktsiini omadustest ja turvalisusest, on põhjust uurida, kuidas mõjutab HPV-vaktsiini kasutusele võtmine HPV-ga seotud vähkide esmashaigestumust Eestis.

3. EESMÄRGID

Uurida HPV-ga seotud vähkide esmashaigestumust Eestis ja HPV-vaktsiinide potentsiaali erinevate vähijuhtude vähendamisel.

Alaeesmärgid:

- a) tuua kirjanduse põhjal välja HPV 16 ja 18 protsentuaalsed osakaalud HPV-ga seotud lameepiteelrakulistes vähkides;
- b) kirjeldada HPV-ga seotud vähkide esmashaigestumust Eestis naistel ja meestel ajavahemikul 1998–2008;
- c) hinnata, milline on oodatav HPV vaktsiinide mõju vähkide esinemussagedusele Eestis.

4. MATERJAL JA METOODIKA

Tegemist oli kvantitatiivse läbilõikeuuringuga. Antud töös sooviti saada ülevaadet HPV poolt põhjustavate vähkide leviku kohta Eesti rahvastikus ja andmeid, mis annaksid piisavalt teadmisi tervishoiuteenuste korraldamisel (nt HPV-vastaste vaktsiinide laiem kasutamine). Kirjandus on välja toonud HPV-viiruse ja vähi tugeva seose, mistõttu on vaja kontrollida antud seost ka Eesti oludes.

Kirjanduse põhjal analüüsiti HPV seost erinevate vähipaikmetega emakakaelal, häbemel, tupel, kurgumandlitel, keelepärjal, suuneelus, anaalpiirkonnas ja peenisel. Erinevate artiklite põhjal koostati kokkuvõtlikud tabelid eelnevalt nimetatud vähkide ja HPV-infektsiooni vaheliste põhjuslike seoste kohta.

On teada, et nakkused põhjustavad maailmas suurt osa vähkidest, kuid nende ennetamine ja ravi on andnud juba märkimisväärsed tulemusi. Antud töös määrati rahvastiku panusosis (inglisekeelses kasutatav lühend PAF ehk *population attributable fraction*) iga eelpoolmainitud vähipaikme kohta. Rahvastiku panusosis väljendab statistiliselt ära jäänud vähijuhtusid. Seda defineeritakse kui rahvastiku uute vähijuhtude hulka, mida oleks saanud läbi hüpoteetiliste sekkumise kaudu kindlale ekspositsioonile ennetada (60).

4.1. Valim

Valim koostati Eesti Vähiregistri isikustamata andmete põhjal. Eesti Vähiregister asutati aastal 1978, kuid tänu koostööle teiste asutustega, kes registreerisid vähijuhte, on olemas andmed juba 1968. aastast. See tähendab, et eestlaste vähijuhtude kohta on kogutud teavet üle 40 aasta (61). Vähiregistri vastutav töötleja on Sotsiaalministeerium ning volitatud töötleja on Tervise Arengu Instituut. Teatamiskohustus on kõigil arstidel, patoloogidel ja kohtuarst-ekspertidel, kes töötavad Eestis (62).

Päring registrisse tehti märtsis 2013 ja sellel hetkel olid saada kuni 2008. aasta andmed. Kuna HPV poolt põhjustatud vähkidesse võivad haigestuda kõik, kes pole selle vastu vaktsineeritud ja kes elavad sugelu, siis kuulusid valmisse nii naised kui ka mehed ilma vanusepiiranguta. Eesti rahvaarvulist väiksust arvestades võeti valimisse üheteistkümmne aasta ehk 1998–2008 aastate vähijuhud. Samuti oli see ajaperiood, mis eelnes vahetult enne HPV-vaktsiini laiemat kasutuselevõttu Eestis. Vähipaikmed valiti toetudes kirjanduses välja toodud HPV poolt põhjustatud halvaloomuliste kasvajate seosetele. Valim moodustati

esmashaigestunutest, kellel oli diagnoositud kas emakakaela-, hääbeme-, tupe-, neelu-, kurgumandlite-, keelepära-, analpiirkonna- või peenisvähki (ICD-10 topograafiakoodid: C53, C51, C52, C01, C09, C10, C21 ja C60). Oluliseks peeti veel morfoloogiakoode ICD-O-3 järgi, et eristada lameepiteelrakulisi kasvajaid (morfoloogikoodidega M8050/3, M8052/3, M8051/3, M8052/3, M8070/3, M8071/3, M8072/3, M8073/3, M8074/3, M8075/3, M8076/3, M8090/3, M8091/3 ja M8094/3). Emakakaelavähi puhul eristati veel adenokarstiinoome (M8140/3, M8190/3, M8211/3, M8260/3, M8262/3, M8310/3, M8380/3, M8384/3, M8430/3, M8480/3) ning muu morfoloogiaga kasvajaid (M8130/3, M8560/3, M8570/3, M8800/3, M8802/3, M8890/3, M8980/3 ja M9110/3). Kokku oli 2841 kirjet. Haigestunute vanusele piire ei seatud, kuid küsiti vanust diagnoosimisel ja diagnoosimise kuupäeva.

4.2. Üldkogum

Üldkogumisse valiti 1998–2008 aasta Eesti keskmine rahvastik, mille andmed saadi Eesti Statistikaameti andmebaasist. Andmete saamiseks kasutati „RV0211: Aasta keskmine rahvastik soo ja vanusrühma järgi“ alalõiku. 1998–2008 aastate andmed meeste ja naiste kohta on täpsemalt kirjas tabelis 2.

4.3. Vanusgruppidesse jagamine

Kõige rohkem esines emakakaelavähki, igal aastal ligi 200 juhtu. Teiste paikmete vähkidesse haigestuti tunduvalt vähem. Seetõttu peeti asjakohaseks koostada eraldi erinevad vanusgruppid emakakaelavähile ja teistele paikmetele. Emakakaelavähi juhud jagati vanusgruppidesse järgmiselt: 0–29, 30–34, 35–39, 40–44, 45–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85+. Teiste paikmete juhud jagati kokku kolme erinevasse vanusgruppi: 0–54, 55–64, 65–85+.

Vanusgruppide kaupa haigestumustrendide muutuse paremaks ja objektiivsemaks nägemiseks liideti kokku antud vanusklassi kolme kalendriaasta juhtude arvud. Kalendriaastad grupeeriti järgnevalt: 1998–2000, 2001–2003, 2003–2006 ja 2007–2008. Vastavate aastate ja vanusklasside rahvastikuarv liideti ning tulemust kasutati 100 000 inimese kohta haigestumuskordajate leidmisel.

4.4. Statistiline analüüs

Uuritavate aastate kaupa arvutati vähi haigestumuskordajate muutused soo- ja vanusegrupiti. Haigestumuskordajate võrdlemiseks teiste riikidega standarditi Eesti rahvastik Segi 1960 Maailma rahvastikuga (63). Standarditud haigestumuskordajatele *distrat*-funktsiooniga 95% usaldusvahemikud arvutati aastate lõikes ning üle 11 aasta kokku. *Distrat*-funktsioon kasutab ülemise usaldusvahemike leidmiseks parandatud valemit, mis annab paikapidava usaldusvahemiku isegi siis, kui juhtude arv on väga väike (64). Kirjeldav statistiline analüüs viidi läbi kasutades STATA 12.1 tarkvara, programmi kasutati lisaks jooniste tegemisel.

4.5. Populatsiooni panusosis

Populatsiooni panusosis aitab hinnata HPV-vaktsiini potentsiaalset mõju erinevatele vähihaigestumusele Eestis. Korrutades uute vähijuhtude arvu PAF-iga saadakse hüpoteetiliste vähijuhtude osa, mida põhjustab nakkus. PAF on hinnanguline haigusjuhtude osa, mida oleks võimalik vältida, kui ekspositsiooni saaks muuta või eemaldada. See hinnang tugineb tugevatele põhjuslikel eeldustele ja statistilisele mudelile (60).

Populatsiooni panusosis leiti toetudes kirjanduses välja toodud andmetele HPV 16 ja 18 levimuse kohta uuritavates vähipaigetes. Selleks töötati läbi vastav kirjandus ja koostati ülevaatlilikud tabelid. Kirjanduse valides lähtuti sellest, et uuritakse lameepiteelrakulist kasvajat, mida kinnitab omakorda kasvaja biopsiast tehtud PCR, ELISA või HC analüüs. Kogutud kirjandusest valiti välja vähipaikmete kaupa kõige madalama ja kõige kõrgema HPV 16 ja HPV 18 osakaaluga artiklid ning nende tulemuste põhjal arvutati Eesti populatsioonile papilloomviiruse panusosis. Eesti vähijuhtude alla arvati ainult eelnimetatud morfoloogiakoodidega lamerakulised kasvajakasvajad. Erandiks oli emakaelavähk, kuhu lisaks lameepiteelrakulistele kasvajatele arvestati adenokartsinoomi juhud.

Kirjanduse otsimisel töötati välja järgnev otsi strateegia: (((*"Human papillomavirus 18"*[Mesh] AND *"Human papillomavirus 16"*[Mesh]) AND *"Prevalence"*[Mesh]) AND *"Neoplasms, Squamous Cell"*[Mesh]) AND *"Uterine Cervical Neoplasms"*[Mesh]). Seda kohandati vastavalt paikmetele.

5. TULEMUSED

5.1. Vähipaikmete etioloogiline seos HPV 16 ja 18 tüüpidega

Tabelis 1 on välja toodud 28 viidet 13 erinevale uuringule, milles on uuritud HPV 16 ja 18 tüüpide levimust lameepiteelrakulistes kasvajates. Eelnimetatud otsi-strateegia andis emakakaelavähi puhul kokku 17 vastet, millest üheksa olid sobivad käesoleva töö jaoks. Muude paikmete kohta on vastavaid uuringuid tehtud vähem, mistõttu nende leidmine andmebaasist oli keerulisem ja viiteid antud kirjandusülevaates on vähem. Nimelt osutus võimatuks leida kindla süstemaatika alusel vajalike artikleid teise vähipaikmete kohta, mistõttu saadi vastav kirjandus sarnaste uuringute viidetest.

Tabelist 1 selgub, et HPV 16 DNA-d leidub kõige sagedamini emakakaela lameepiteelrakulises vähis, 76,7% juhtudest. Antud kirjanduskokkuvõttes on kõige madalam HPV 16 DNA levimusprotsent häbeme lameepiteelrakulisel vähil (19%), samuti esineb sellel kõige suurem protsentuaalne varieeruvus suurima ja väikseima levimusprotsendi vahel (35,4%). Anaal lameepiteelrakulise vähk on HPV 16 DNA levimuse järgi kõige homogeensem grupp, mille levimusprotsent varieerub erinevate uuringute vahel 8,1%. HPV 18 DNA-d esines võrreldes HPV 16-ga harvem ning selle levimusprotsent jääb vahemikku HPV 0,0–17,9%. DNA määramisel kasutati kõige sagedamini PCR analüüsi.

Tabel 1. HPV 16 ja 18 levimus emakakaela, häbeme, tupe, anaal, peenise ja suuneelu piirkonna lameepiteelrakulises vähis

Riik/ Piirkond	Uuringu eesmärk	Ajaperiood	Andmete päritolu	Vanus	Juhtude arv kokku, lameepiteelrakulise vähi hulk	HPV DNA tuvastamise meetod	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Autor, viide	Jrk nr
Emakakaela lameepiteelrakuline vähk										
Hiina	HPV tüüpide osakaal emakakaela muutustes (CIN2/3, ICC) Hiina eripiirkondades enne vaktsineerimist	2004–2006	Uuringus osalevad haiglad	18+	Kokku: 1767, neist SCC 630	SPF10 LiPA25 version 1 assay	76,7	7,8	Peng jt 2010, (65)	1
Tšehhi, Praha	HPV tüüpide levimus emakakaela-, häbeme- ja anaalvähi puhul	1993–2005	Praha biopanga säilitatud proovid	32-96	Kokku 157, neist SCC 86	PCR GP5+/6+ markerid	73,3	8,1	Tachezy jt 2011, (66)	2
Inglismaa	Hinnata HPV tüüpide levimust ja panusosist skriiningul käivate naiste hulgas	värsked proovid juuni 2006– juuli 2008; säilitatud vähibiopsiad 1986-2008	Uuringus osalevad haiglad	pole mainitud	Säilitatud proove kokku 4719, värsked proove 1515., neist SCC 450	Roche Linear Array või Inno-Lipa Extra	69	14	Howell-Jones 2010, (67)	3
USA	Hinnata ja kirjeldada HPV tüüpide levimust ja panusosist emakakaela- häbeme- ja tupevähi ning vähieelsete muutuste seas USA-s. Meta-analüüs	Hiljemalt 1. juulil 2007 publitseeritud artiklid PubMedis.	Kindlatele kriteeriumitele vastavatest artiklitest	pole mainitud	Kokku 23 uuringut, neist 8 emakakaela SCC kohta. Kokku SCC1090	PCR	67,8	10,5	Insinga jt 2008, (68)	4
Kanada	Hinnata HPV genotüüpide osakaalu emakakaela CIN ja ICC juhtudes Kanadas	pole mainitud	Koloskoopiakliinikud (värsked proovid) ja varem läbiviidud uuringute säilitatud proovid	vähemalt 16 aastased	Kokku 1125 proovi, neist SCC 182	Linear Array	65,9	12,2	Coutlee jt 2011, (69)	5
Rootsi, Stockholm	HPV tüüpide osakaal emakakaelavähis Rootsis enne vaktsineerimist	2003–2008	Rootsi Vähiregister, Patoloogia- ja tsütoloogiaameti säilitatud proovid	22–95 eluaastat, keskmine vanus 48	Kokku 154 vähi juhtu, neist SCC 119	Luminex Multiplex	63,9	10,1	Du jt 2011, (70)	6

Riik/ Piirkond	Uuringu eesmärk	Ajaperiood	Andmete päritolu	Vanus	Juhtude arv kokku, lameepiteelrakulise vähi hulk	HPV DNA tuvastamise meetod	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Autor, viide	Jrk nr
USA, New Mexico	Hinnata hispaania ja mitte-hispaania päritolu naiste emakakaelavähi haigestumise riski HPV genotüüpide järgi. Juht-kontrolluuring	1980–1999	Säilitatud biopsiad uuringus osalevatest haiglatest	18–40	Kokku 1429 juhtu, neist SCC 660	PCR, PGMY09/11	58	9,8	Wheeler jt 2013, (14)	7
Paapua Uus-Guinea	Hinnata HPV tüüpide levimust emakakaelavähis	1.dets 2006–31. mai 2009	Vähi biopsiad haiglatest	26–68	Kokku 70 juhtu, neist SCC 55	PapType High Risk HPV Detection and Genotyping Kit	51	16	Tabone jt 2012, (71)	8
Hiina	Võrrelda HPV 16, 18 ja 53 levimust söögitorus ja emakakaelavähis	2006–2009	Vähi biopsiad haiglatest	Keskmine vanus 43	Kokku 93 emakakaelavähi juhtu, neist SCC 39	High-sensitive real-time PCR	48,7	17,9	Zhang jt 2010, (72)	9
Häbeme lameepiteelrakuline vähk										
Holland	Etioloogilise seose kinnitamine HPV ja lameepiteelrakulise häbemevähi vahel	1988–2005	Ülikooli haigla säilitatud vähi biopsiad	pole mainitud	SCC 130	PCR	54,4	6,1	Nieuwenhof jt 2009, (73)	10
USA	Hinnata ja kirjeldada HPV tüüpide levimust ja panusosist emakakaela- häbeme- ja tupevähi ning vähieelsete muudatuste seas USA-s. Meta-analüüs	Hiljemalt 1. juulil 2007 publitseeritud artiklid PubMedis.	Kindlatele kriteeriumitele vastavatest artiklitest	pole mainitud	Kokku 23 uuringut, neist 4 häbeme SCC kohta. Kokku 197 SCC	PCR	49,5	4,2	Insinga jt 2008, (68)	11
Brasiilia	p14 prognostiline roll häbemevähis, selle seotus p53-ga ja HPV-ga	1979–2006	Säilitatud häbeme lameepiteelrakuliste vähkide biopsiad	pole mainitud	139 SCC	PCR	31,6	5,3	Lavorato-Rocha jt 2013, (74)	12
Tsehhi, Praha	HPV tüüpide levimus emakakaela-, häbeme- ja anaalvähis	1993–2005	Praha biopanga säilitatud proovid	32–96	Kokku 157, neist SCC 49	PCR GP5+/6+ markerid	24,5	0,0	Tachezy jt 2011, (66)	13

Riik/ Piirkond	Uuringu eesmärk	Ajaperiood	Andmete päritolu	Vanus	Juhtude arv kokku, lameepiteelrakulise vähi hulk	HPV DNA tuvastamise meetod	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Autor, viide	Jrk nr
Taani	Häbeme ja tupe lameepiteelrakulise vähi riskifaktorid	1993–1998	värsked ja säilitatud histoloogilised proovid	pole mainitud	116 häbeme SCC	PCR GP5+/6+ PCR-EIA	19		Madsen jt 2008, (75)	14
Tuppe lameepiteelrakuline vähk										
USA	Hinnata ja kirjeldada HPV tüüpide levimust ja panusosist emakakaela- häbeme- ja tupevähi ning vähieelsete muudatuste seas USA-s. Meta- analüüs	Hiljemalt 1. juulil 2007 publitseeritud artiklid PubMedis.	Kindlatele kriteeriumitele vastavatest artiklitest	pole mainitud	Kokku 23 uuringut, neist 1 tupe SCC kohta. Kokku 50 SCC	PCR	63,2	9,5	Insinga jt 2008, (68)	15
Taani	Häbeme ja tupe lameepiteelrakulise vähi riskifaktorid	1993–1998	värsked ja säilitatud histoloogilised proovid	pole mainitud	66 tupe SCC	PCR GP5+/6+ PCR-EIA	31,8		Madsen jt 2008, (75)	16
Anaal lameepiteelrakuline vähk										
Tšehhi, Praha	HPV tüüpide levimus emakakaela-, häbeme- ja anaalvähis	1993–2005	Praha biopanga säilitatud proovid	32–96	Kokku 157, neist 22 anaali SCC	PCR GP5+/6+ primers	81,8	0,0	Tachezy jt 2011, (66)	18
USA	Populatsiooni põhine juht- kontrolluuring anaalvähi juhtudest 20 aasta jooksul + elustiili mõju	1986–1998	kasvajate biopsiad SEER andmebaasist	<75	mehed kokku 119 juhtu, neist SCC 94	PCR	77,8	7,4	Daling jt 2004, (76)	19
Maailm	Hinnata HPV tüüpide osakaalu anaalvähis. Süstemaatiline kirjandusülevaade	kuni 2007 avaldatud artiklid Medline's	Kindlatele kriteeriumitele vastavatest artiklitest	pole mainitud	naised kokku 187 juhtu, neist SCC127 Kokku 55 uuringut, 992 invasiivse anaalvähi juhtu; 261 SCC juhtu, neist meestel 90 Naistel 171	PCR, HC	74,5 60,0 73,7	10,2 7,8 7,6	Hoots jt 2009, (77)	20

Riik/ Piirkond	Uuringu eesmärk	Ajaperiood	Andmete päritolu	Vanus	Juhtude arv kokku, lameepiteelrakulise vähi hulk	HPV DNA tuvastamise meetod	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Autor, viide	Jrk nr
Suuneelu piirkonna lameepiteelrakuline vähk										
USA	Suuneelu- ja HPV-vaheliste seoste kinnitamine	2000–2005	Ühe haigla juhtude vähi biopsiad	pole mainitud	100 SCC	PCR 100 PGMY09/11, ELISA	72		D'Souza jt 2007, (78)	21
Kanada	Suuneelu- (tonsillide) ja HPV-vaheliste seoste kinnitamine ja haigestumustrendi suurenemise põhjus	1993–2011	Patoloogia keskuse proovid	pole mainitud	160 SCC	PCR	57		Nichols jt 2013, (79)	22
Rootsi	Teada saada tonsillivähis leiduva HPV16 olek ja hulk	1990–1999	Vähi biopsiad	41–87	22 SCC	PCR , PG5+/GP6+	50		Mellin jt 2002, (80)	23
	HPV-ga seotud suuneeluvähkide levimuses ja kas HPV staatus mõjutab elulemust	2003–2009	Vähi biopsiad	pole mainitud	95 SCC	PCR	45		Nichols jt 2013, (79)	24
Kanada USA	Pea- ja kaelavähkide elulemus HPV staatuse järgi	1.juuli 1999–31.dets 2001	Vähi biopsiad	20–79	kokku 385 pea-ja kaelavähi SCC-d. Suuneelu SCC 81	PCR (SPF10)	44		Sethi jt 2012, (81)	25
Rootsi	Uurida tonsillivähi seost HPV-ga	1984–1996	Karolinska haigla tonsillivähiga patsiendid	42–87	70 SCC	PCR , PG5+/GP6+	43		Mellin jt 2000, (82)	26
Peenise lameepiteelrakuline vähk										
Holland	HPV tüüpide levimus peenise lameepiteelvähis	1969–2000	Säilitatud histoloogilised proovid	27–92	83 SCC	PCR GP5+/GP6+	52		Heideman jt 2007, (83)	27
Maailm	Anda ülevaade HPV tüüpide levimusest lameepiteelrakulistes peenisekasvajates	kuni 2007 avaldatud artiklid	Vähi biopsiad	pole mainitud	1266 SCC-ga meest. Levimus arvutati n=1185	PCR	30,8	6,6	Backes jt 2009, (84)	28

5.2. HPV-ga seotud vähkidesse haigestumine Eestis

5.2.1 Eesti rahvastik aastatel 1998–2008

Tabelis 2 on ära toodud Eesti rahvaarv vanusgrupiti ja soo kaupa aastatel 1998–2008. Rahvaarv on nendel aastatel järjepidevalt langenud. Meeste kogu rahvastiku suurus on nende üheteistkümne aastaga muutunud 17 994 võrra, naistel 31 122 võrra, protsentuaalselt vastavalt 2,8% ja 4,2%. Naiste arv on võrreldes meestega olnud kõikidel aastatel suurem.

Tabel 2. Eesti rahvaarv aastatel 1998–2008 vanusgruppide kaupa

Aasta	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Mehed											
0	6273	6164	6555	6695	6625	6670	6915	7310	7595	7890	8130
1–4	26818	25805	25800	25580	25665	25950	26350	26675	27250	28240	29535
5–9	48268	44094	40775	37720	35300	33350	32240	31880	31765	31740	32035
10–14	54889	54951	54190	53010	50840	47755	43865	40010	36975	34550	32645
15–19	51380	52263	52585	52505	52675	52960	53035	52855	51755	49680	46750
20–24	47859	47953	50435	50390	50275	50375	50710	50720	50540	50770	51280
25–29	47533	47441	50575	50160	49740	49405	49070	48755	48495	48240	48345
30–34	44138	43723	46850	47650	48645	49235	49195	48895	48355	47900	47645
35–39	48888	47785	49310	47725	46155	45165	44880	45075	45800	46755	47445
40–44	47511	47475	49675	49605	49555	49075	48180	46935	45405	43925	43100
45–49	44785	44444	46235	46395	46280	46410	46615	46590	46565	46550	46230
50–54	35001	37137	40740	42155	42695	42760	42600	42715	42935	42930	43155
55–59	37291	34661	33500	31865	31490	32720	34835	36930	38240	38785	38950
60–64	33216	34001	35295	35445	34995	33245	31085	29250	27955	27750	28975
65–69	28682	27897	27700	27340	27415	27925	28710	29185	29445	29190	27850
70–74	19053	20144	21590	22470	22660	22340	21785	21300	21150	21400	21975
75–79	9559	10063	10860	11505	12405	13370	14175	15020	15675	15910	15795
80–84	4912	4763	4720	4870	5295	5685	6055	6500	6975	7580	8240
85+	3573	3588	3685	3600	3435	3325	3280	3220	3220	3370	3605
Kokku	639629	634352	651075	646685	642145	637720	633580	629820	626095	623155	621685
Naised											
0	5846	5825	6125	6220	6325	6475	6645	6845	6995	7385	7695
1–4	25500	24442	24330	24010	24045	24465	24990	25450	26055	26750	27725
5–9	45733	41741	38335	35645	33400	31630	30605	30055	29730	29775	30300
10–14	52689	52514	50195	49215	47420	44605	41105	37785	35095	32805	30985
15–19	49105	50131	49435	49430	49530	49690	49665	49315	48285	46520	43830
20–24	46773	46577	47730	47590	47490	47710	48100	48200	48100	48265	48580
25–29	47708	47454	48670	48055	47595	47260	46865	46450	46050	45805	45965
30–34	45956	45526	46870	47450	48120	48345	48125	47530	46715	46065	45635
35–39	52081	50893	50345	48575	46940	46005	45665	45720	46135	46675	46885
40–44	52280	52188	52695	52560	52330	51565	50450	49015	47185	45525	44625
45–49	51012	50658	51535	51675	51480	51475	51475	51210	50980	50645	49860
50–54	41858	44539	48190	49750	50310	50270	49885	49890	49960	49740	49760
55–59	47101	43791	41875	39840	39395	41050	43790	46370	47925	48505	48500
60–64	45864	47140	48690	49030	48270	45535	42410	39840	37980	37630	39290
65–69	44631	43192	42735	42200	42430	43430	44785	45575	45970	45350	42940
70–74	39224	39619	40475	40605	40710	40175	39040	38330	38145	38560	39645
75–79	24980	26997	29455	30975	31855	32510	33115	33635	34040	34390	34165
80–84	14749	14136	14105	14820	16405	18075	19670	21245	22500	23390	24190
85+	13437	13719	14120	13785	13155	12730	12585	12495	12870	13745	14830
Kokku	746527	741082	745910	741430	737205	733000	728970	724955	720715	717525	715405

5.2.2 Emakakaelavähk

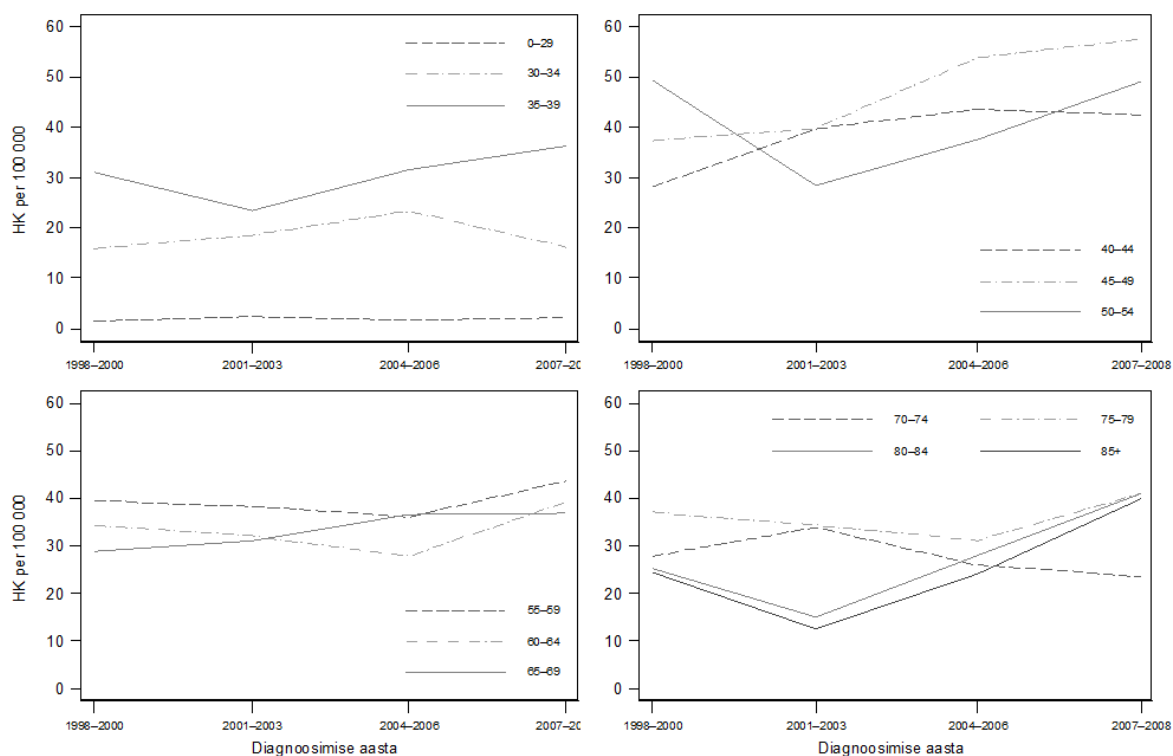
Aastatel 1998–2008 registreeriti kokku 1826 esmast emakakaelavähi juhtu, nendest 1555 olid lameepiteelrakulised vähid, 116 adenokartsinoomid ja 155 muu morfoloogiaga kasvaja (tabel 3). Keskmise vanuse emakakaelavähki haigestunutel oli 54,3 (standardhälve SD=14,3) ja lameepiteelrakulisse vähki haigestunutel 53,2 (SD=14,6). Noorim lameepiteelrakulise vähi diagnoosi saaja oli 20-aastane, vanim 98. Aastane emakakaelavähi haigestumuskordaja 100 000 naise kohta varieerus vahemikus 19,8–27,4, lameepiteelrakulise vähi ja adenokartsinoomi haigestumuskordajad olid vastavalt vahemikus 16,6–23,6 ja 0,8–2,2/10⁵ naise kohta. Emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja suurenes uuringuperioodi jooksul 73%.

Emakakaelavähi haigestumuskordajad vanusklasside kaupa on sarnased lameepiteelrakulise vähi haigestumuskordajatega (joonis 3, 4). Perioodil 1998–2000 oli lameepiteelrakulise vähi haigestumuskordaja 45–49-aastaste naiste seas 32,1, kuid aastatel 2007–2008 oli see 52,7, mis on 61% kõrgem. Veelgi suurem muutus toimus vanusgrupis 50–54, kui aastatel 2001–2003 oli haigestumuskordaja lameepiteelrakulisse vähki 25,8, kuid aastatel 2007–2008 juba 41, mis on 63% kõrgem.

Aastatega 1998–2008 on haigestumine lameepiteelrakulisse vähki suurenenud veel vanusklassides 80–84 ning 85+. 55–69-aastaste naiste seas on jäänud haigestumuskordaja stabiilseks, 30–40/10⁵. Madalaim haigestumine on vanusklassis 0–29 eluaastat ning haigestumine hakkab tõusma alates 30. eluaastast. Adenokartsinoomidesse haigestutakse kõige sagedamini vanuses 80–84 eluaastat (joonis 5). Muu morfoloogiaga kasvajatesse haigestumine on stabiilselt madal, kuid selle tõusu on märgata taaskord kõige kõrgemates vanusklassides.

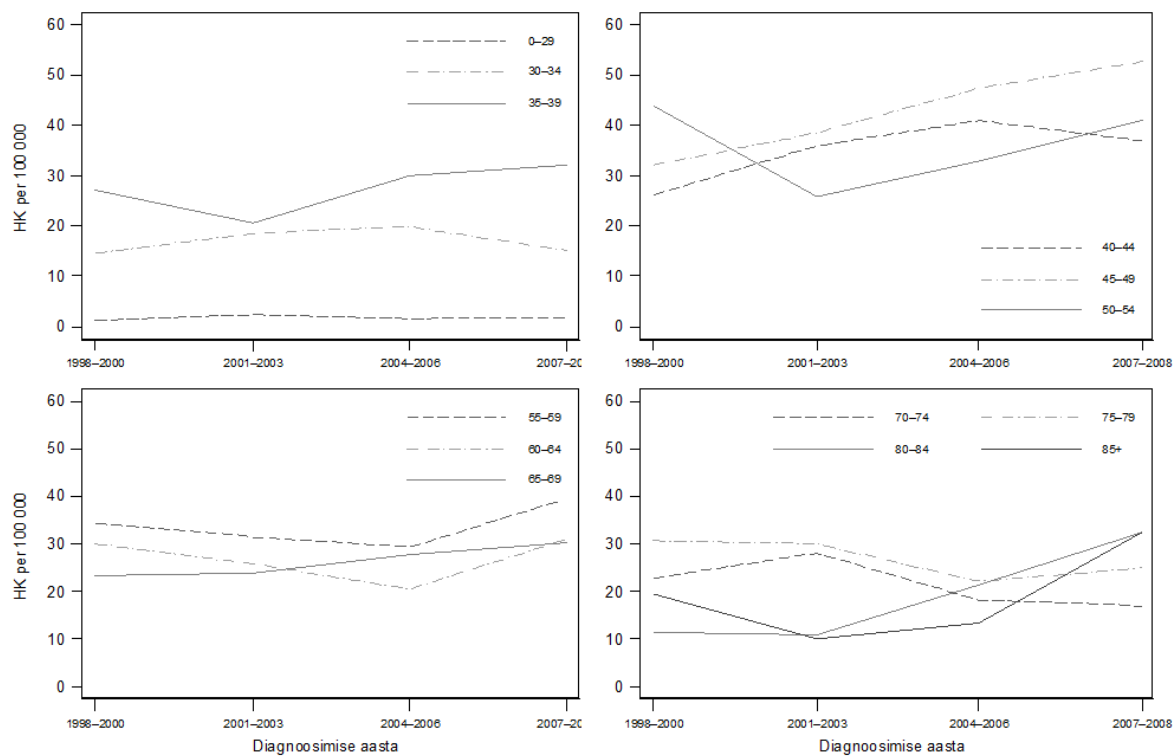
Tabel 3. Emakakaelavähi, sh emakakaela lameepiteelrakulise vähi, adenokartsinoomide ja muu kasvaja liigiga vähkide esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) ¹ Eestis 1998–2008

Aasta	Emakakaelavähk				Emakakaela lameepiteelrakuline vähk				Emakakaela adeno- kartsinoomid	Emakakaela muud kasvaja liigid
	n	Standarditud			n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV	n	Haiges- tumus- kordaja 10 ⁵
		Haigestumus- kordaja 10 ⁵	haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV						Haiges- tumus- kordaja 10 ⁵
1998	158	21,16	14,88	12,53–17,59	142	19,02	13,40	11,18–15,99	8	1,1
1999	147	19,84	14,76	12,35–17,54	123	16,60	12,74	10,49–15,37	8	1,1
2000	165	22,12	16,26	13,71–19,19	138	18,50	13,78	11,45–16,50	9	1,2
2001	155	20,91	15,53	13,00–18,44	135	18,21	13,62	11,24–16,39	9	1,2
2002	156	21,16	15,87	13,28–18,86	139	18,85	14,63	12,12–17,54	6	0,8
2003	147	20,05	15,82	13,16–18,89	128	17,46	14,29	11,74–17,26	9	1,2
2004	184	25,24	19,76	16,73–23,20	149	20,44	16,97	14,13–20,24	14	1,9
2005	162	22,35	18,36	15,38–21,76	136	18,76	15,65	12,91–18,83	10	1,4
2006	165	22,89	17,50	14,67–20,74	141	19,56	15,26	12,61–18,33	12	1,7
2007	191	26,62	20,58	17,45–24,14	159	22,16	17,90	14,96–21,27	16	2,2
2008	196	27,40	20,41	17,33–23,90	165	23,06	17,58	14,72–20,86	15	2,1
Kokku	1826	22,68	17,02	16,19–17,89	1555	19,31	14,88	14,09–15,70	116	1,4
									155	1,9

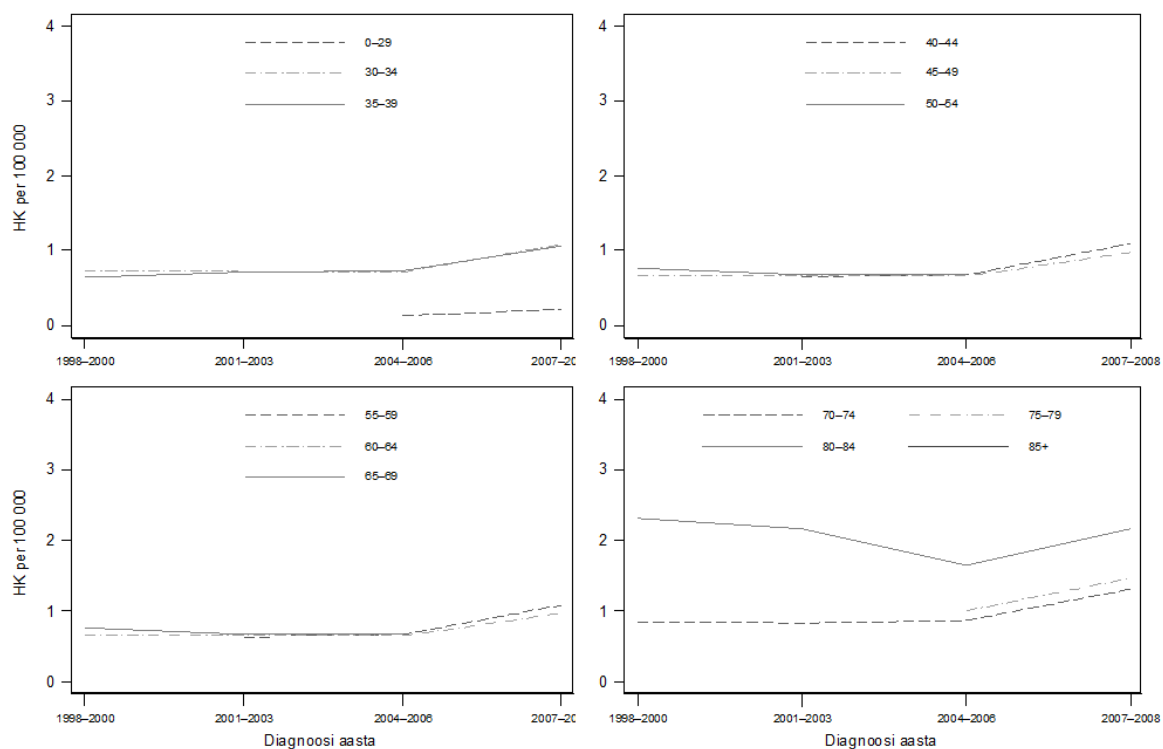


Joonis 3. Emakakaelavähki haigestumine vanusgruppide kaupa perioodil 1998–2008.

¹ Standarditud haigestumuskordaja ainult emakaelavähi ja emakakaela lameepiteelrakulise vähi kohta



Joonis 4. Emakakaela lameepiteelrakulisse vähki haigestumine vanusgruppide kaupa perioodil 1998–2008.



Joonis 5. Emakakaela adenokartsinoomidesse haigestumine vanusgrupiti perioodil 1998–2008.

5.2.3 Hübemevähk

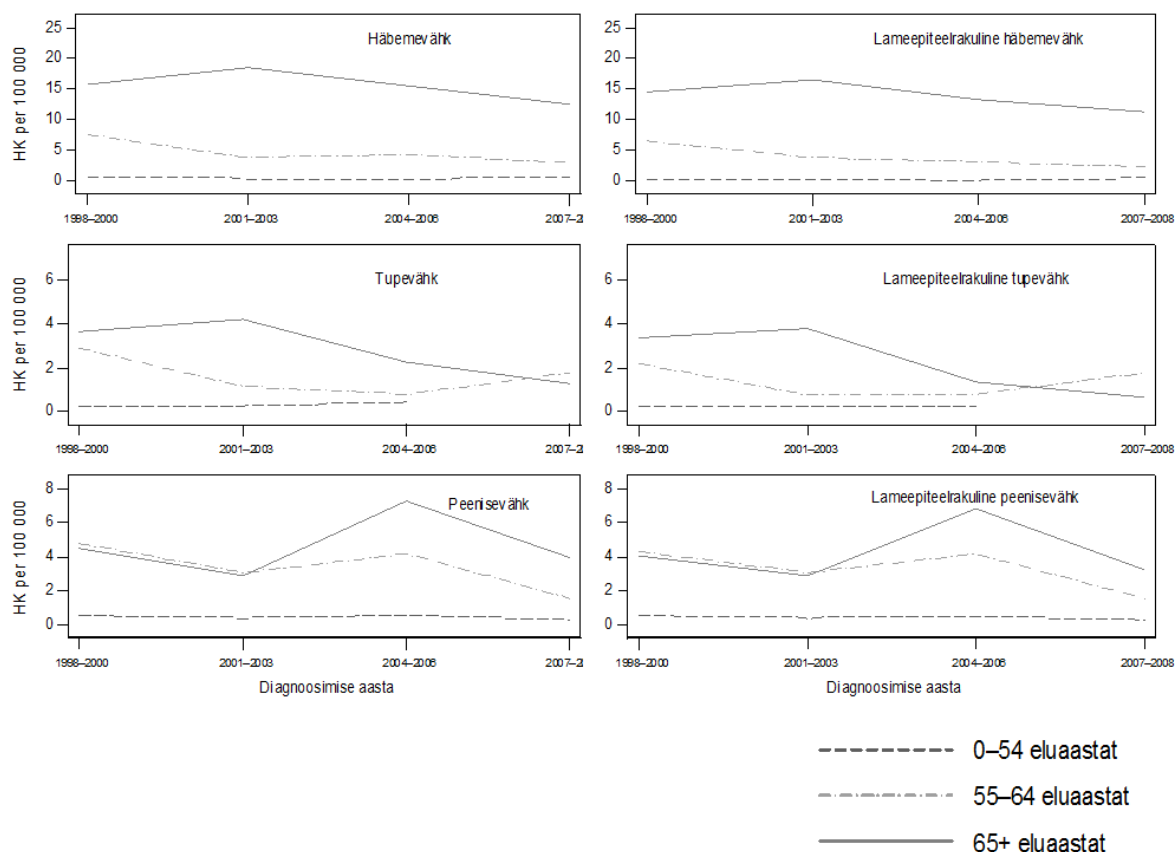
Aastatel 1998–2008 registreeriti 326 hübemevähki esmashaigestumist, nendest 282 korral oli tegemist lameepiteelrakulise kasvajaga (tabel 4). Keskmise haigestunute vanus oli 72,3 (SD=11,8) ja lameepiteelrakulisse vähki haigestunutel 72,9 (SD=11,0) aastat. Noorim hübemevähki diagnoosi saanud oli 18-aastane, lameepiteelrakulise vähi korral 40-aastane. Vanim haigestunu oli 97-aastane.

Hübemevähki juhtude haigestumuskordaja perioodil 1998-2008 oli $4,0/10^5$ naise kohta ning standarditud haigestumuskordaja oli 1,7. Aastate lõikes varieerus standarditud haigestumuskordaja vahemikus 1,1–2,5/100 000 naise kohta. Lameepiteelrakuliste kasvajate haigestumuskordaja oli 3,5 ning standarditud 1,4/100 000 naise kohta.

Hübemevähki, nii kõikidesse morfoloogilistesse tüüpidesse kokku kui ka ainult lameepiteelrakulistesse kasvajatesse, haigestuvad kõige sagedamini vanemad kui 65-aastased naised, haigestumuskordajad jäävad alla $18,6/10^5$. Noorematel jäävad need alla kümne ning on langustrendis. Aastal 2008 oli nooremate kui 65-aastaste naiste haigestumuskordaja lameepiteelrakulisse hübemevähki $2,3/10^5$.

Tabel 4. Hübemevähki, sh hübeme lameepiteelrakulise vähi esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) Eestis 1998–2008

Aasta	Hübemevähk				Hübeme lameepiteelrakuline vähk			
	n	Haigestumus-kordaja 10^5	Standarditud haigestumus-kordaja 10^5	95% UV	n	Haigestumus-kordaja 10^5	Standarditud haigestumus-kordaja 10^5	95% UV
1998	30	4,02	1,95	1,26–3,01	25	3,35	1,63	1,01–2,63
1999	32	4,32	1,72	1,14–2,66	30	4,05	1,55	1,01–2,45
2000	32	4,29	2,02	1,33–3,06	29	3,89	1,79	1,16–2,79
2001	43	5,80	2,49	1,71–3,63	37	4,99	2,20	1,46–3,31
2002	29	3,93	1,48	0,95–2,37	28	3,80	1,38	0,88–2,24
2003	24	3,27	1,13	0,69–1,95	19	2,59	0,84	0,48–1,60
2004	28	3,84	1,69	1,00–2,77	22	3,02	1,23	0,69–2,18
2005	31	4,28	1,57	1,01–2,51	29	4,00	1,49	0,94–2,42
2006	27	3,75	1,59	0,97–2,61	19	2,64	0,91	0,53–1,67
2007	27	3,76	1,19	0,73–2,03	25	3,48	1,15	0,69–1,98
2008	23	3,21	1,61	0,88–2,79	19	2,66	1,36	0,69–2,49
Kokku	326	4,05	1,67	1,47–1,90	282	3,50	1,40	1,22–1,61



Joonis 6. Häbeme-, tupe- ja peenisevähi haigestumuskordajad vanusklasside kaupa kõikide juhtude puhul ja ainult lameepiteelrakulise vähi korral perioodil 1998–2008.

5.2.4 Tupevähk

Aastatel 1998–2008 registreeriti Eestis 77 tupevähi emashaigestumust, nendest 61 olid lameepiteelrakulised kasvaja (tabel 5). Tupevähki ja lameepiteelrakulise tupevähki haigestunute keskmine vanus oli sarnane – 67,5 aastat (SD=12,2). Noorim haigestunu oli 40- ja vanim 91-aastane.

Tupevähil on võrreldes emakakaelavähi ja häbemevähiga väiksem keskmine haigestumuskordaja ($0,96/10^5$). Lameepiteelrakulise tupevähi keskmine standarditud haigestumuskordaja jäi alla $0,5/10^5$.

Sarnaselt häbemevähile on kõige suurem haigestumine tupevähi lameepiteelrakulisse vähki vanusgrupis 65+, perioodil 2001–2003 oli see $3,8/10^5$ (joonis 5). 2008. aastaks on haigestumine selles vanusgrupis langenud samale tasemele (haigestumuskordaja $0,6/10^5$) kui nooremates vanusgruppides ja aastal 2008 haigestusid tupe lameepiteelrakulisse vähki kõige sagedamini hoopis naised vanuses 55–64 eluaastat (haigestumuskordaja $1,8/10^5$).

Tabel 5. Tupevähi, sh tupe lameepiteelrakulise vähi esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) Eestis 1998–2008 perioodil 1998–2008

Aasta	Tupevähk				Tupe lameepiteelrakuline vähk			
	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV
1998	11	1,47	0,73	0,34–1,54	9	1,21	0,56	0,23–1,31
1999	7	0,94	0,54	0,20–1,33	6	0,81	0,50	0,17–1,29
2000	9	1,21	0,57	0,23–1,33	9	1,21	0,57	0,23–1,33
2001	12	1,62	0,92	0,45–1,81	9	1,21	0,67	0,28–1,49
2002	6	0,81	0,34	0,11–1,05	5	0,68	0,29	0,08–0,99
2003	7	0,95	0,30	0,12–0,95	7	0,95	0,30	0,12–0,95
2004	8	1,10	0,50	0,19–1,26	5	0,69	0,31	0,08–1,02
2005	3	0,41	0,25	0,04–0,97	3	0,41	0,25	0,04–0,97
2006	7	0,97	0,54	0,16–1,42	3	0,42	0,15	0,02–0,82
2007	5	0,70	0,29	0,08–0,99	3	0,42	0,24	0,05–0,94
2008	2	0,28	0,17	0,02–0,86	2	0,28	0,17	0,02–0,86
Kokku	77	0,96	0,46	0,35–0,60	61	0,76	0,36	0,27–0,48

5.2.5 Peenisevähk

Aastatel 1998–2008 registreeriti Eestis 88 peenisevähi juhtu, nendest 83 oli diagnoositud kui lameepiteelrakulised kasvaja (tabel 6). Peenisevähi ja peenise lameepiteelrakulise vähi haigestunute keskmine vanus oli sama – 61,6-aastat (SD=12,3). Peenise lameepiteelrakulise vähi standarditud haigestumuskordaja oli 0,87/10⁵ mehe kohta. Kõige sagedamini haigestusid peenisevähi vanemad kui 65-aastased mehed (joonis 5). 55–64-aastaste meeste haigestumuskordaja lameepiteelrakulise peenisevähi on aastatega langenud rohkem kui kaks korda: 4,3lt 1,5ni 10⁵ mehe kohta. Alla 54-aastaste meeste seas on haigestumuskordaja läbi aastate madal ja püsib nulli juhu ringis.

Tabel 6. Peenisevähi, sh peenise lameepiteelrakulise vähi esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) Eestis 1998–2008

Aasta	Peenisevähk				Peenise lameepiteelrakuline vähk			
	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV
1998	12	1,88	1,47	0,75–2,65	11	1,72	1,36	0,68–2,52
1999	5	0,79	0,58	0,19–1,49	4	0,63	0,47	0,13–1,33
2000	10	1,54	1,18	0,56–2,27	10	1,54	1,18	0,56–2,27
2001	7	1,08	0,83	0,33–1,81	7	1,08	0,83	0,33–1,81
2002	5	0,78	0,60	0,19–1,51	5	0,78	0,60	0,19–1,51
2003	6	0,94	0,66	0,23–1,60	6	0,94	0,66	0,23–1,60
2004	9	1,42	0,97	0,43–1,97	9	1,42	0,97	0,43–1,97
2005	10	1,59	1,17	0,55–2,26	9	1,43	1,05	0,47–2,11
2006	13	2,08	1,31	0,68–2,40	12	1,92	1,25	0,63–2,33
2007	6	0,96	0,81	0,28–1,85	6	0,96	0,81	0,28–1,85
2008	5	0,80	0,52	0,15–1,41	4	0,64	0,46	0,11–1,34
Kokku	88	1,26	0,92	0,73–1,14	83	1,19	0,87	0,69–1,09

5.2.6 Suuneelupiirkonna vähid

Tabelist 7 on näha, et mehed haigestuvad kordades rohkem keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähkidesse kui naised. Mehed haigestusid uuritaval perioodil kokku 315 korral, nendest 285 korral oli tegemist lameepiteelrakulise kasvajaga. Naiste juhtude arv oli vastavalt 66 ja 47. Meeste keskmine vanus mõlemas vähikategoorias oli sama – 59,3 aastat (SD=9,4). Noorim mees oli 31-aastane, vanim 85. Naiste keskmine vanus oli kõrgem – vastavalt 63,5 ja 61,9 eluaastat. Noorim naine oli 36- ja vanim 94-aastane.

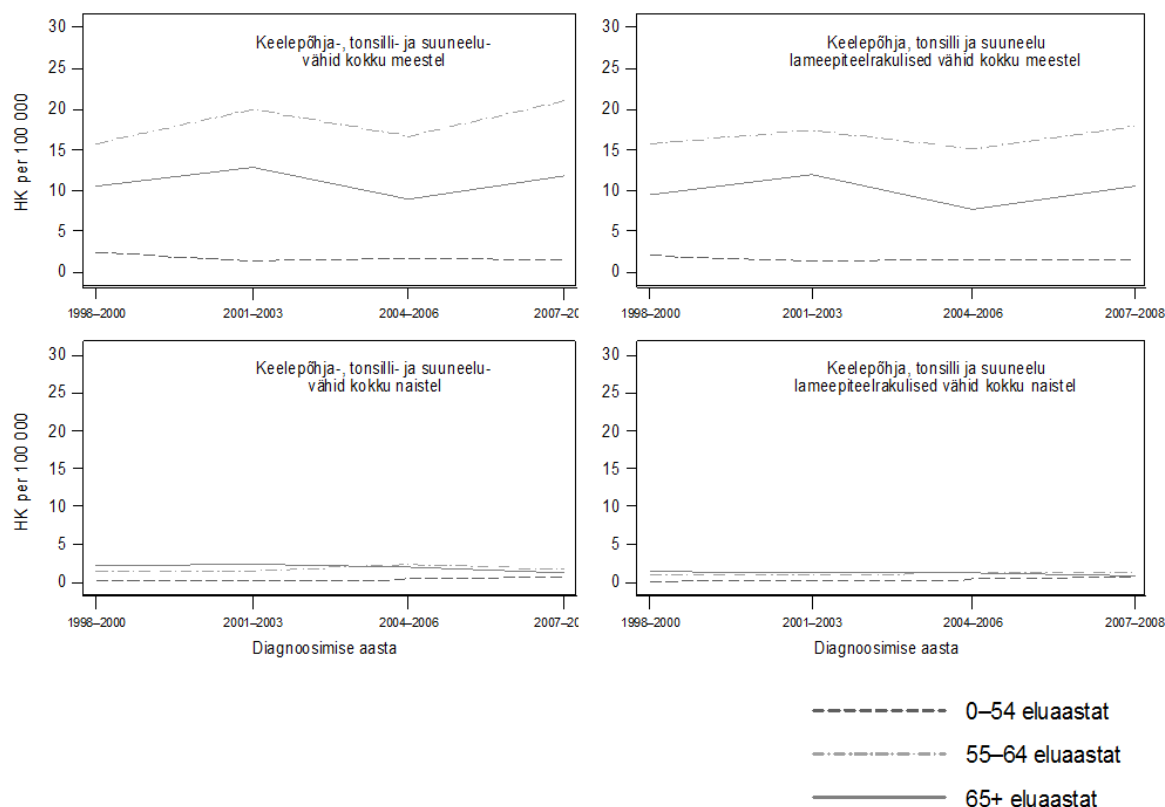
Meeste haigestumuskordaja oli 4,5 ja standarditud haigestumuskordaja 3,4/10⁵ mehe kohta. Lameepiteelrakuliste korral oli see 4,1 ja 3,1/10⁵ mehe kohta. Naiste haigestumuskordajad on mõlemas grupis madalad, vastavalt 0,8 ja 0,5 kõikide vähitüüpide kohta ning lameepiteelrakuliste kasvajate seas 0,6 ja 0,4/10⁵ naise kohta ja ületavad aastate lõikes ainult kolmel korral ühe juhu piiri 100 000 naise kohta.

Naiste haigestumuskordajad vanusklasside kaupa on samuti madalad ning ei eristu kindlat vanusgruppi, mis on rohkem ohustatud nimetatud vähkidesse haigestumisel (joonis 6). Seevastu meeste puhul on selgelt näha, et vanuses 55–64 on kõrgemad haigestumuskordajad kui teistes vanusgruppides, jäädes vahemikku 15,1–17,9/10⁵. Noorematel kui 55 eluaastat püsib see alla kahe juhu 100 000 inimese kohta. Vanematel meestel kui 65 eluaastat on

haigestumuskordaja 100 000 mehe kohta mõnevõrra väiksem kui vanusklass noorematel, kuid on siiski vahemikus 7,7–12,0/10⁵.

Tabel 7. Keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähi, sh keelepõhja-, mandlite- ja suuneelu lameepiteelrakulise vähi esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) Eestis 1998–2008 meestel ja naistel

Aasta	Keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähk				Keelepõhja, tonsilli ja suuneelu lameepiteelrakulinevähk			
	n	Haigestumus-kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus-kordaja 10 ⁵	95% UV	n	Haigestumus-kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus-kordaja 10 ⁵	95% UV
Mehed								
1998	28	4,38	3,40	2,25–4,99	26	4,06	3,15	2,05–4,70
1999	29	4,57	3,49	2,33–5,09	27	4,26	3,22	2,12–4,76
2000	34	5,22	4,10	2,83–5,81	30	4,61	3,59	2,42–5,21
2001	26	4,02	3,01	1,96–4,49	24	3,71	2,83	1,81–4,29
2002	28	4,36	3,29	2,17–4,85	26	4,05	3,04	1,97–4,55
2003	33	5,17	3,77	2,59–5,39	30	4,70	3,41	2,29–4,96
2004	27	4,26	3,25	2,12–4,82	24	3,79	2,95	1,87–4,48
2005	19	3,02	2,16	1,30–3,47	17	2,70	1,94	1,13–3,20
2006	31	4,95	3,74	2,51–5,42	27	4,31	3,30	2,14–4,91
2007	25	4,01	2,65	1,70–4,03	22	3,53	2,34	1,45–3,67
2008	35	5,63	4,16	2,88–5,88	32	5,15	3,81	2,59–5,47
Kokku	315	4,51	3,36	3,00–3,77	285	4,08	3,05	2,70–3,43
Naised								
1998	6	0,80	0,32	0,11–0,99	3	0,40	0,16	0,03–0,81
1999	6	0,81	0,52	0,17–1,34	4	0,54	0,29	0,07–1,01
2000	5	0,67	0,40	0,12–1,16	5	0,67	0,40	0,12–1,16
2001	8	1,08	0,49	0,19–1,23	4	0,54	0,27	0,06–0,96
2002	5	0,68	0,32	0,10–1,02	3	0,41	0,24	0,05–0,94
2003	1	0,14	0,03	0,00–0,66	1	0,14	0,03	0,00–0,66
2004	4	0,55	0,33	0,09–1,05	3	0,41	0,26	0,05–0,97
2005	10	1,38	0,78	0,29–1,76	7	0,97	0,62	0,18–1,58
2006	7	0,97	0,74	0,27–1,68	5	0,69	0,57	0,17–1,48
2007	5	0,70	0,51	0,16–1,34	5	0,70	0,51	0,16–1,34
2008	9	1,26	0,88	0,36–1,87	7	0,98	0,75	0,27–1,72
Kokku	66	0,82	0,47	0,36–0,63	47	0,58	0,36	0,26–0,50



Joonis 7. Suuneelu-, tonsilli- ja keelepõhjavähi kokku arvatud haigestumuskordajad soo ja vanusklasside kaupa üle kõikide juhtude ja ainult lameepiteelrakulise vähi korral perioodil 1998–2008.

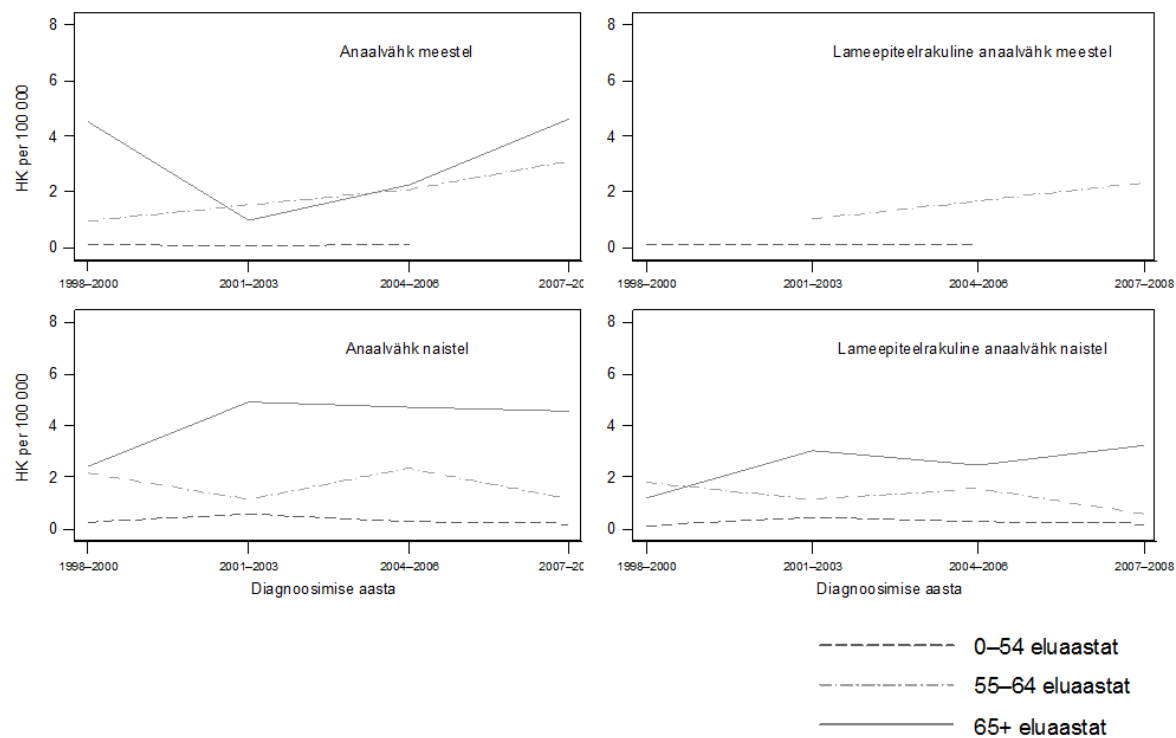
5.2.7 Anaalvähk

Erinevalt keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähkidest haigestusid analvähki sagedamini naised (tabel 8). Aastatel 1998–2008 haigestus 41 meest, millest 13 korral neist oli tegemist lameepiteelrakulise kasvajaga. Meeste keskmine vanus analvähki haigestumisel oli 67,8 aastat (SD=11,5), lameepiteelrakulisse vähki haigestumisel 60,9 aastat (SD=12,6). Noorim haigestunu oli 44- ja vanim 85-aastane. Naiste keskmine vanus analvähki haigestumisel oli 67,3 aastat (SD=12,3), lameepiteelrakulisse vähki haigestumisel 65,5-aastat (SD=12,6). Noorim haigestunu oli 38- ja vanim 94-aastane.

Haigestumuskordajad 100 000 inimese kohta jäävad meestel alla nulli. Naistel esines samal perioodil 102 analvähi juhtu, millest 67 puhul oli tegemist lameepiteelrakulise vähiga. Haigestumuskordajad olid seega kõrgemad kui meestel, kuid võrreldes naiste haigestumist teiste paikmete vähkidega, on analvähi (k.a lameepiteelrakulisevähi) haigestumuskordajad siiski madalad, jäädes alla kahe juhu 100 000 inimese kohta. Nii meestel kui naistel oli alla 54-aastaste hulgas haigestumuskordaja nulli lähedane.

Tabel 8. Anaalvähi, sh anaal lameepiteelrakulise vähi esmasjuhtude arv (n), tavalised ja vanuse järgi standarditud haigestumuskordajad (koos 95% UV-ga) Eestis 1998–2008

Aasta	Anaalvähk				Anaal lameepiteelrakuline vähk			
	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV	n	Haigestumus- kordaja 10 ⁵	Standarditud haigestumus- kordaja 10 ⁵	95% UV
<i>Mehed</i>								
1998	4	0,63	0,45	0,12–1,30	0	0,00	0,00	0,00–0,65
1999	5	0,79	0,59	0,19–1,51	3	0,47	0,37	0,07–1,21
2000	4	0,61	0,42	0,11–1,23	3	0,46	0,30	0,06–1,06
2001	1	0,15	0,11	0,00–0,81	0	0,00	0,00	0,00–0,64
2002	2	0,31	0,16	0,02–0,85	0	0,00	0,00	0,00–0,65
2003	3	0,47	0,42	0,08–1,32	2	0,31	0,24	0,03–1,02
2004	4	0,63	0,44	0,12–1,28	0	0,00	0,00	0,00–0,65
2005	5	0,79	0,44	0,14–1,23	1	0,16	0,12	0,00–0,82
2006	2	0,32	0,26	0,03–1,05	1	0,16	0,12	0,00–0,82
2007	5	0,80	0,46	0,15–1,25	2	0,32	0,21	0,02–0,93
2008	6	0,97	0,49	0,17–1,29	1	0,16	0,10	0,00–0,79
Kokku	41	0,59	0,38	0,27–0,52	13	0,19	0,13	0,07–0,23
<i>Naised</i>								
1998	5	0,67	0,37	0,11–1,11	4	0,54	0,32	0,07–1,05
1999	9	1,21	0,59	0,25–1,37	4	0,54	0,23	0,06–0,91
2000	6	0,80	0,56	0,20–1,38	4	0,54	0,38	0,10–1,13
2001	13	1,75	0,84	0,42–1,67	10	1,35	0,71	0,32–1,53
2002	12	1,63	1,01	0,45–2,02	9	1,22	0,70	0,27–1,58
2003	8	1,09	0,35	0,13–1,01	4	0,55	0,22	0,05–0,88
2004	9	1,23	0,68	0,26–1,56	4	0,55	0,34	0,06–1,16
2005	8	1,10	0,51	0,20–1,26	7	0,97	0,48	0,18–1,23
2006	14	1,94	0,82	0,40–1,66	8	1,11	0,62	0,25–1,45
2007	11	1,53	0,57	0,26–1,31	8	1,11	0,47	0,19–1,20
2008	7	0,98	0,46	0,15–1,22	5	0,70	0,33	0,08–1,06
Kokku	102	1,27	0,62	0,49–0,78	67	0,83	0,44	0,33–0,58



Joonis 8. Anaalvähi haigestumuskordajad soo ja vanusklasside kaupa kõikide juhtude puhul ja ainult lameepiteelrakulise vähi korral perioodil 1998–2008.

5.3. HPV-vaktsiini mõju HPV-ga seotud vähkidesse haigestumisel Eestis

Perioodil 1998-2008 registreeriti Eestis 2841 emakakaela-, tupe-, häbeme-, anaal-, peenise- ja suuneelupiirkonnavähi esmashaigestumist, neist 2397 olid naised ja 444 mehed. Teadaolevalt põhjustab HPV kõikidel paikmetel ainult lameepiteelrakulisi kasvajaid, kuid seda väljaarvatud emakakaelal, kus HPV põhjustab lisaks lameepiteelrakulistele kasvajatele veel adenokartsinoome. Seetõttu toodi eraldi välja just lameepiteelrakulised kasvajad ja nende esmashaigestumusjuhud. Viimati nimetatuid kasutati rahvastiku panusosise arvutamisel. Erandiks on vaid emakakaelavähk, kus HPV põhjustab nii lameepiteelrakulisi- kui ka adenokartsinoomkasvajaid ning seetõttu arvutati nende juhud kokku.

Kokku 2509 kasvajat oli seotud HPV-infektsiooniga, neist 2128 naistel ja 381 meestel. Tabelis 8 on välja toodud kirjandusest pärinev kõrgeim ja madalaim HPV 16 ja 18 panusosise protsent paikmete kaupa, mis on kõrvutatud Eestis olnud vastavate juhtude arvuga aastatel 1998–2008 ning arvutatud arvatav HPV 16 ja 18 poolt põhjustatud juhtude arv. Kõige suurem muutus oleks vaktsineerimisel emakakaela lameepiteelrakulisse vähki haigestumisel, kõige väiksem muutus aga häbeme lameepiteelrakulisse vähki haigestumisel, kirjanduses leitud protsentide erinevused vastavalt 28% ja 35%.

Tabelis 9 on kokku arvatatud kõik juhud kõrgeima ja madalaima juhtude arvu järgi ning arvatud HPV-panusosise protsent kõikidest lameepiteelrakulistest kasvajatest. Töö autori hinnangul diagnoositi Eestis sellel ajaperioodil 1104–1824 HPV 16 ja 18 poolt põhjustatud pahaloomulist kasvajat, ehk keskmiselt 100–166 juhtu aastas. Need haigusjuhud on ennetatavad, immuniseerides elanikkonda HPV 16 ja 18 vastu. Peab aga toonitama, et vaktsiini mõju vähki haigestumisele on võimalik jälgida mitte enne kui alles kümnete aastate pärast.

Tabel 8. Lameepiteelrakuliste² kasvajate hulk paikmete ja soo kaupa Eestis aastatel 1998–2008, koos kirjandusest pärineva HPV 16 ja 18 panusosisega ja hinnanguline HPV 16 ja 18ga Eestis seotud juhtude arv ühes aastas³

Paige	HPV 16 ja 18 panusosis (%)	Naised			Mehed		
		Juhtude arv Eestis 1998–2008	HPV 16 ja 18 seostatav juhtude arv	Juhtude arv aastas	Juhtude arv Eestis 1998–2008	HPV 16 ja 18 seostatav juhtude arv	Juhtude arv aastas
Emakakaela-vähk		1671					
Kõrgeim	76,7		1282	116,5			
Madalaim	48,7		814	74,0			
Häbemevähk		282					
Kõrgeim	54,4		153	13,9			
Madalaim	19		54	4,9			
Tupevähk		61					
Kõrgeim	63,2		39	3,5			
Madalaim	31,8		19	1,7			
Anaalvähk		67			13		
Kõrgeim	81,8		55	5,0		11	1
Madalaim	60		40	3,6		8	0,7
Tonsilli-, suuneelu- ja keelepõhjavähk		47			285		
Kõrgeim	72		34	3,1		205	18,6
Madalaim	43		20	1,8		123	11,2
Peenisevähk					83		
Kõrgeim	52					43	3,9
Madalaim	30,8					26	2,4
Kokku			2128			381	

² Emakakaelal lisaks veel adenokartsinoomid

³ 1998–2008 juhtude arv kokku jagatud üheteistkümnega

Tabel 9. HPV 16 ja 18-ga seostatavate kasvajate arv ja protsent Eestis 1998–2008 ning ühes aastas ära hoitavate juhtude arv

	Juhtude arv (%)	Aastas ära hoitavate juhtude arv
Kokku lameepiteelrakulisi ⁴ kasvajaid	2509 (100)	
Kokku HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude kõrgeim hulk	1821 (72,6)	166
Kokku HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude madalaim hulk	1104 (43,0)	100
Kokku naistel HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude kõrgeim hulk	1562 (73,4)	142
Kokku naistel HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude madalaim hulk	947 (44,5)	86
Kokku meestel HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude kõrgeim hulk	259 (68,0)	23
Kokku meestel HPV 16 ja 18ga seostatavate vähijuhtude madalaim hulk	157 (41,0)	14

⁴ Lisaks emakakaela adenokartsinoomi juhud

6. ARUTELU

Antud magistritöö toob välja HPV seosed erinevate vähipaikmetega. Töös leitakse haigestumuskordajad Eesti vähki haigestumise aastatel 1998–2008 ning arvutatakse HPV 16 ja 18 panusosis uuritavate vähkide tekkel.

Nüüdseks on selge, et lameepiteelrakuline emakakaelavähk on ligi 90% juhtudest põhjustatud HPV poolt (85). Kõige suuremat osa selles mängivad HPV tüübid 16 ja 18, mis selgus ka antud tööst (tabel 1). Võrreldes teiste HPV poolt põhjustatud vähkidega, haigestutakse emakakaelavähki maailmas kõige sagedamini. See selgus ka Eesti andmetest. Eesti naiste haigestumuskordaja aastatel 1998–2008 oli 22,7 ja standarditud 17,0/10⁵ naise kohta ning lameepiteelrakulistel kasvajatel vastavalt 19,3 ja standarditud haigestumuskordaja naise kohta 14,9/10⁵. See on selgelt kõrgem kui haigestumine Põhjamaades: Taanis on emakakaelavähi standarditud haigestumuskordaja naise kohta 13,8, Islandil 9,5, Norras 11,8 ja Rootsis 8,4/10⁵ (86). Eelnimetatu riikide kõrgeim haigestumine vanusklasside kaupa oli Taanis, kus vanuses 30–39 eluaastat esines 28,1 juhtu 100 000 inimese kohta. Eestis oli kõrgeim haigestumine vanusklassis 45–49 eluaastat, kuid haigestumuskordaja oli kaks korda kõrgem kui Taanis kõrgema haigestumisega 30–39 eluaastat vanusegrupis – 57,5 juhtu 100 000 inimese koha. Võrreldes Eesti haigestumuskordajaid aga teiste Baltimaade arvudega, selgub, et Lätis haigestus 100 000 inimese kohta aastal 2004 12,3 inimest ja Leedus 2007. aastal 18,4 inimest 100 000 kohta. Võrreldes 1980. aastatega on Eestis ja Lätis haigestumine langenud, kuid Leedu puhul sellist langustrendi ei ilmne (87).

Eestis läbi viidav emakakaela skriiningprogramm ei ole siiani toonud loodetavat efekti, põhjuseks peamiselt madal osalemismäär. Ometi on emakakaelavähi näol tegemist haigusega, mida on võimalik õigeaegse skriinimise ja/või vaksineerimisega vältida. Antud töös välja arvutatud panusosised näitavad et, 1671 lameepiteelrakulisest kasvajast ja emakakaela adenokartsinoomist, oleksid 814–1282 juhtu olnud olemata (tabel 8). Loomulikult tuleb meeles pidada, et alustades vaksineerimisega nüüd, ilmnevad loodetud tulemused alles siis, kui esimesed vaksineeritud on jõudnud kõige ohustatumate vanusklassideni 35–50 eluaastat.

Häbemevähi standarditud haigestumuskordajad on Põhjamaades kõrgemad kui Eestis. Kui Taanis oli kõrgeim keskmine haigestumine aastatel 2004–2006 3,1/10⁵ naise kohta, siis Eestis oli see kordaja aastatel 1998–2008 1,67/10⁵. Sarnaselt Põhjamaadega haigestuvad sagedamini vanemad naised alates 65 eluaastast (86). Samas tupevähi haigestumuskordajad Eestis langesid aastatel 2004–2008 ning ei erinenud enam drastiliselt võrreldes põhjanaabritega. Samuti on sarnane haigestumusmuster vanusklassiti. Vaksineerimine hoiaks

ära aastas 4,9–13,9 lameepiteelrakulise kasvaja juhtu häbemel ja 1,7–3,5 lameepiteelrakulise kasvaja juhtu tupel (tabel 8). Kasutades neljavalentset vaktsiini, ennetatakse kondüloomide teket ja potentsiaalset edasi nakatamist.

Meeste peenisevähk oli 95% juhtudest lameepiteelrakuline vähk. Haigestumuskordaja jäi aastate vältel $<2/10^5$ mehe kohta. Inglismaal tehtud samalaadses uuringus aastatel 1980–2010 jäi tulemus alla 1,5 (88) ja Taanis 1978–2008. aastate andmetega saadi tulemused alla $1,3/10^5$ mehe kohta (89). Sarnaselt Eestile haigestutavad rohkem vanemad kui 65-aastased mehed. Neljavalentne vaktsiin hoiaks aastas ära 2,3–3,9 juhtu (tabel 8) ning ennetaks genitaaltüükaid, mis on väga levinud haigus.

Keelepõhja-, tonsilli- ja suuneeluvähk ohustab rohkem mehi kui naisi. Selle üheks põhjuseks on meeste naistest suurem alkoholi ja tubaka tarvitamise levimus ning harjumus. Hetkel on teada, et on kahte liiki tonsillivähki: üks, mida põhjustab HPV ja teine, mis tekib suitsetamise tõttu (90). Simardi kokkuvõtlikus artiklis on ära toodud 35 riigi 83 registri andmed pea- ja kaelavähkide kohta. Aastatel 1998–2002 oli meeste haigestumuskordaja Eestis 4,8, Soomes 1,2, Lätis 3,2 ja Norras $2,0/10^5$ inimese kohta. Naistel oli see Eestis 0,4, Soomes 0,3, Lätis 0,4 ja Norras $0,6/10^5$ inimese kohta (91). Kuigi vaksineerimine hoiaks Eestis ära 1,8–18,6 juhtu aastas (tabel 8), tuleb pea- ja kaelakasvajatesse haigestumuse vähendamiseks kontrolli alla saada nii alkoholi kui ka tubaka tarbimine.

Anaalvähki haigestuvad Eestis naised sagedamini kui mehed. Põhjuseks võib olla Eestis vähe levinud homoseksuaalne elustiil. Võrreldes Inglismaaga on meie meeste haigestumuskordajad väiksemad: Eestis jääb see alla ühe juhu 100 000 inimese kohta. Ent aastatel 1990–2010 Inglismaal registreeritud anaalvähi haigestumusuuringust selgus, et sealsete meeste haigestumisel anaalvähki jäävad haigestumuskordajad alla 1,2 ning naistel alla 1,6 100 000 inimese kohta (92). Eesti naistel oli suurim haigestumuskordaja $1,8/10^5$ aastatel 1998–2008. Võrreldes Taaniga (93) on Eesti haigestumuskordajad madalamad (meestel vastavalt 1,3 ja $0,97/10^5$ ning naistel 2,6 ja $1,7/10^5$). Eelnimetatud riikidega võrreldes on haigestumine vanusklasside kaupa sarnane. Enim haigusjuhte on vanemates, 50+ vanusklassides.

HPV-vaktsiin on olnud turul varsti juba kümme aastat ja selle toimet, kestvust, kõrvalmõjusid uuritakse ja jälgitakse kogu aeg edasi. 2011. aastal tellis Sotsiaalministeerium Tartu Ülikooli tervishoiu instituudilt HPV-vaktsiinide kulutõhususe analüüsi Eesti kohta. Analüüs leidis, et HPV vastane vaksineerimine hoiaks ära pooled emakakaelavähi juhud ja 80% naiste genitaaltüügastest. Samuti hoitaks ära surmajuhtusid ja võidetaks kvaliteedile

kohandatud eluaastaid. Siiski tuuakse välja, et vaktsiini kõrge hind muudab kulutused kolm korda suuremaks kui ravikuludelt loodetav kokkuhoid ja seetõttu ei ole vaktsineerimine kulutõhus (94). Antud raportis ei ole aga arvestatud muude võimalike vähkide (nii meestel kui naistel) ja meestel esinevate genitaaltüügastega, mis muudaksid kindlasti antud analüüsi tulemusi ja järeldusi. Analüüs oleks olnud veel huvitav, kui oleks arvestatud osalise vaktsiini hinna katmisega riigi poolt, sest hetkel maksab kolmekordne vaktsineerimine Eestis kokku ligikaudu 300 eurot, mis on paljudele tõenäoliselt kättesaamatu.

On leitud, et ainult naiste kõrge vaktsiiniga kaetus oleks piisav kogukonna HPV-vastase immuunsuse (ingl *herd immunity*) tekkimisel. Kuid mõeldes eetilistele aspektidele, ei tohiks lasta tekkida tunnet, et sugulisel teel leviva haiguse takistamisel on vastutavad ainult naised. Seetõttu on äärmiselt oluline õigeaegselt, enne suguelu algust, vaktsineerida, et vältida antud töös käsitlusele tulnud haigusjuhtusid. Siinkohal on oluline roll teavitustööl, et harida praeguseid ja tulevaseid lapsevanemaid.

Antud töö on mitmeid nõrkuseid. Kirjanduse valik HPV 16 ja 18 kohta püüti küll koostada võimalikult objektiivselt, kuid arvestades antud materjali rohkust (seda eriti emakakaelavähi puhul) ja ebareeglipäraseid otsimismeetodeid (va emakakaela lameepiteelrakulise vähi puhul), võib esineda tahtmatut nihet või kallutatust. See võib mõjutada HPV panusosise arvutamist ja lõplikke arvulisi tulemusi. Ometi on autor arvamusel, et saadud suurusjärgud on õiged ning usaldusväärsed. Samuti tuleb välja tuua, et Eesti andmeid ei võrreldud arutelus kindla süstemaatikaga teiste maade andmetega ja see võib luua väärpildi meie tegelikust olukorrast.

Meeles tuleb hoida, et vähihaigestumusmäärad on arvutatud tänase seisuga. Kui vaktsineerida nüüd, avaldub vaktsiini täiseft alles aastate pärast. Selleks ajaks võib arvata, et on toimunud muutused HPV-viirusega seotud vähkide epidemioloogias. Arvestades emakakaelavähi tõusutrendi, võib eeldada, et ekspositsioon viirusele suureneb ja haigestumine tõuseb. Seega antud töös leitud panusosis tõenäoliselt alahindab vähijuhtude arvu, mis on põhjustatud HPV 16 ja 18 poolt. Et täpsemalt hinnata, kuidas sellised trendid mõjutavad haigestumust aastate pärast, tuleb kasutada erinevaid matemaatilisi mudeleid. On oluline läbi viia teaduslikke statistilisi analüüse, et parandada teadmisi HPVga seotud haiguste etioloogiast ja trendidest Eestis.

7. JÄRELDUSED

- 1) Tuginedes koostatud lühikirjandusülevaatele, võib väita, et 19–81,8% emakakaela-, tupe-, häbeme-, peenise-, anal- ja suuneelupiirkonna vähkidest on seotud HPV 16 ja 18-ga.
- 2) Emakakaelavähki haigestumine Eestis aastatel 1998–2008 oli võrreldes teiste paikmete vähkidega kõrgeim ja seda just keskealiste naiste hulgas.
- 3) Mehed haigestusid Eestis aastatel 1998–2008 kõige sagedamini suuneelupiirkonna vähkidesse ja seda just 55–64-eluaastat vanusklassis.
- 4) HPV-vastane vaktsineerimine hoiaks aastas ära üle 100 papilloomviirusega seotud vähijuhu Eestis ja aitaks ennetada genitaaltüükaid nii meestel kui ka naistel.

8. KASUTATUD KIRJANDUS

1. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol.* 2005;32:7–15.
2. Greenblatt RJ. Human Papillomaviruses: Diseases, Diagnosis, and a Possible Vaccine *Microbiology Newsletter* 2005;27:139–45.
3. Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, et al. Structures of bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J.* 1991;60:1445–56.
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–24.
5. Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, et al. Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol Cell.* 2000;5:557–67.
6. Modis Y, Trus BL, Harrison SC. Atomic model of the papillomavirus capsid. *EMBO J.* 2002;21:4754–62.
7. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–4.
8. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol.* 2010;11:781–9.
9. Eroschenko VP. *diFiore's Atlas of Histology with Funktional Correlations.* 10th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
10. Erickson BK, Alvarez RD, Huh WK. Human papillomavirus: what every provider should know. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:169–75.
11. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2013;382:889–99.
12. Schiffman M, Clifford G, Buonaguro FM. Classification of weakly carcinogenic human papillomavirus types: addressing the limits of epidemiology at the borderline. *Infect Agent Cancer.* 2009;4:8. (Electronic article).
13. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology.* 2004;324:17–27.
14. Wheeler CM, Hunt WC, Cuzick J, et al. A population-based study of human papillomavirus genotype prevalence in the United States: baseline measures prior to mass human papillomavirus vaccination. *Int J Cancer.* 2013;132:198–207.
15. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA.* 1989;262:931–4.
16. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:464–74.
17. Woodman CB, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:11–22.
18. Minajeva A. Inimese papilloomiviirusest tingitud p16 (üle)ekspressiooni immunohistokeemiline hindamine emakakaelavähi ja düsplaasiate diferentsiaal diagnostikas *Eesti Arst.* 2007;86:266–72.
19. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32:16–24.
20. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423–8.
21. Harper DM. Current prophylactic HPV vaccines and gynecologic premalignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:457–64.
22. Raud T, Klaar U. Emakakaelavähi varajase avastamise võimalused sõeluuringul. 2003. aastal alustatud sõeluuringu eelprojekt Eestis. *Eesti Arst.* 2006;85:834–8.
23. Veerus P, Arbyn M, Amati C, et al. Impact of implementing a nationwide cervical cancer screening program on female population coverage by Pap-tests in Estonia. *Tumori.* 2010;96:524–8.
24. Kivistik A. Eesti naiste teadlikkus emakakaelavähi sõeluuringust, riskifaktoritest ja võimalikud mitteosalemise põhjused sõeluuringus [magistritöö]. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.

25. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453–9.
26. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–27.
27. Uusküla A, Kals M, Kosenkranius L, et al. Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in Estonia. *BMC Infect Dis.* 2010;10:63. (Electronic article).
28. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194:1044–57.
29. de Carvalho JJ, Syrjänen KJ, Jacobino M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus infections established using different diagnostic techniques among males attending a urological clinic. *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40:138–43.
30. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006;24:1–10.
31. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer.* 2006;118:3030–44.
32. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010;127:2893–917.
33. Parkin DM, Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine.* 2006;24:11–25.
34. Palmer KE, Jenson AB, Kouokam JC, et al. Recombinant vaccines for the prevention of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Exp Mol Pathol.* 2009;86:224–33.
35. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119:97–9.
36. Syrjänen KJ. Annual disease burden due to human papillomavirus 16 and 18 infections in Finland. *Scand J Infect Dis Suppl.* 2009;108:2–32.
37. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, et al. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol.* 2002;84:94–101.
38. Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, et al. Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1516–23.
39. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277–300.
40. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology.* 2010;76:2–6.
41. Verhoeven RH, Janssen-Heijnen ML, Saum KU, et al. Population-based survival of penile cancer patients in Europe and the United States of America: no improvement since 1990. *Eur J Cancer.* 2013;49:1414–21.
42. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005;116:606–16.
43. Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *Lancet Oncol.* 2004;5:149–57.
44. Amirian ES, Fickey PA, Scheurer ME, et al. Anal cancer incidence and survival: comparing the greater San-Francisco bay area to other SEER cancer registries. *PLoS One.* 2013;8:58919. (Electronic article).
45. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18:581–92.
46. Döbrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. *Cancer Metastasis Rev.* 2005;24:9–17.
47. Broeck DV, eds. *Human Papillomavirus and Related Diseases – From Bench to Bedside – A Clinical Perspective.* Horvaatia: InTech; 2012.
48. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:425–34.
49. Harper DM, Vierthaler SL, Santee JA. Review of Gardasil. *J Vaccines Vaccin.* 2010;1:107. (Electronic article).
50. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer.* 2008;113:3036–46.
51. CDC. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:626–9.

52. Poljak M. Prophylactic human papillomavirus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and challenges. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:64–9.
53. IARC Working Group. Primary end-points for prophylactic HPV vaccine trials. Lyon, Prantsusmaa: WHO, 2014.
54. Garland SM, Skinner SR, Brotherton JM. Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. *Prev Med.* 2011;53:29–35.
55. Brisson M, Van de Velde N, Boily MC. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in developed countries. *Public Health Genomics.* 2009;12:343–51.
56. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA.* 2009;302:750–7.
57. Klein NP, Hansen J, Chao C, et al. Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:1140–8.
58. Gee J, Naleway A, Shui I, et al. Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2011;29:8279–84.
59. Li R, Li Y, Radley D, et al. Safety and immunogenicity of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Chinese males and females. *Vaccine.* 2012;30:4284–91.
60. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:607–15.
61. Aareleid T, Mägi M. Vähigaigestumus ja vähiregister. *Eesti Arst.* 2007;797–803.
62. Vähiregistri põhimäärus. VV määrus 26.05.2011 nr 69. RT I, 28.05.2011.
63. Segi M. Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950–57). Sendai, Japan: Tohoku University of Medicine; 1960.
64. Tiwari RC, Clegg LX, Zou Z. Efficient interval estimation for age-adjusted cancer rates. *Stat Methods Med Res.* 2006;15:547–69.
65. Peng RR, Li HM, Chang H, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Asia: a systematic literature review and meta-analysis. *Sex Health.* 2012;9:113–9.
66. Tachezy R, Smahelova J, Salakova M, et al. Human papillomavirus genotype distribution in Czech women and men with diseases etiologically linked to HPV. *PLoS One.* 2011;6:21913. (Electronic article).
67. Howell-Jones R, Bailey A, Beddows S, et al. Multi-site study of HPV type-specific prevalence in women with cervical cancer, intraepithelial neoplasia and normal cytology, in England. *Br J Cancer.* 2010;103:209–16.
68. Insinga RP, Liaw KL, Johnson LG, et al. A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal, and vulvar precancers and cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:1611–22.
69. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Canada. *J Med Virol.* 2011;83:1034–41.
70. Du J, Näsman A, Carlson JW, et al. Prevalence of human papillomavirus (HPV) types in cervical cancer 2003–2008 in Stockholm, Sweden, before public HPV vaccination. *Acta Oncol.* 2011;50:1215–9.
71. Tabone T, Garland SM, Mola G, et al. Prevalence of human papillomavirus genotypes in women with cervical cancer in Papua New Guinea. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:30–2.
72. Zhang D, Zhang Q, Zhou L, et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2010;10:650. (Electronic article).
73. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2061–7.
74. Lavorato-Rocha AM, de Melo Maia B, Rodrigues IS, et al. Prognostication of vulvar cancer based on p14ARF status: molecular assessment of transcript and protein. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:31–9.
75. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina – population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer.* 2008;122:2827–34.

76. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004;101:270–80.
77. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, et al. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124:2375–83.
78. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1944–56.
79. Nichols AC, Dhaliwal SS, Palma DA, et al. Does HPV type affect outcome in oropharyngeal cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;42:9. (Electronic article).
80. Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, et al. Human papillomavirus type 16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. *Int J Cancer*. 2002;102:152–8.
81. Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer*. 2012;131:1179–86.
82. Mellin H, Friesland S, Lewensohn R, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in tonsillar cancer: clinical correlates, risk of relapse, and survival. *Int J Cancer*. 2000;89:300–4.
83. Heideman DA, Waterboer T, Pawlita M, et al. Human papillomavirus-16 is the predominant type etiologically involved in penile squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:4550–6.
84. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009;20:449–57.
85. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:63–73.
86. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, et al. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS One*. 2014;9:88323. (Electronic article).
87. Arbyn M, Antoine J, Valerianova Z, et al. Trends in cervical cancer incidence and mortality in Bulgaria, Estonia, Latvia, Lithuania and Romania. *Tumori*. 2010;96:517–23.
88. Arya M, Li R, Pegler K, et al. Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. *Cancer Causes Control*. 2013;24:2169–76.
89. Baldur-Felskov B, Hannibal CG, Munk C, et al. Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978–2008: a nationwide population-based study. *Cancer Causes Control*. 2012;23:273–80.
90. Hong AM, Martin A, Chatfield M, et al. Human papillomavirus, smoking status and outcomes in tonsillar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2013;132:2748–54.
91. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site *Oral Oncol*. 2014;in Press.
92. Wilkinson JR, Morris EJ, Downing A, et al. The rising incidence of anal cancer in England 1990–2010; a population-based study. *Colorectal Dis* 2014.
93. Olsen J, Jørgensen TR, Kofoed K, et al. Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. *BMC Public Health*. 2012;12:1082. (Electronic article).
94. Tartu Ülikool, tervishoiu, instituut. Inimese papilloomiviiruse vastastevaktsiinide kulutõhusus Eestis. Tallinn: Sotsiaalministeerium, 2011.

SUMMARY

HPV-related Cancer Burden in Estonia: Preventive Potential of HPV Vaccines

It is widely known that human papillomavirus (HPV) is responsible for causing cervical pre-invasive neoplasias and cancer. There are also confirmed relation of HPV with several other cancers such as vaginal, vulva, anal, penile and head and neck cancers. That means both sexes are under the risk. Since year 2006, vaccine against HPV-related cancers and lesions, has been available. The vaccine and screening programs are now widely used against cervical cancer burden. Vaccine has shown high efficacy and safety. Until now, there is no screening program for other cancers, which means only way to prevent high HPV-related cancer incidence rates in world is vaccination. Estonia has since the year 2003 a national cervical cancer screening program but the participations rates are low. Vaccination is voluntary and there is no subsidy from state.

The aim of this study is to calculate human papillomavirus related cancers incidence rate in Estonia from 1998 to 2008 and population attributable fraction (PAF) to assess HPV vaccination impact to Estonian population.

Information of incident cervical, vulvar, vaginal, tonsil, tongue base, oropharynx, anal and penile cancers was obtained from Estonian Cancer Registry. Overall incidence rate (IR) and standardized incidence rate (SIR) per 100 000 with 95% confidence interval was calculated. Incidences calculations were made in two groups: all incidence together and histology conformed squamous cell carcinomas (SCC). Calculations were made over the age-groups for years and over the years for age-groups. For PAF calculation a literature review was conducted and used. All results are focusing on SCC cases, because of their high proportion in total amount of cases.

There were total 2841 observations (2397 female and 444 men), which included 2393 SCC cases (2012 female, 381 male). Median age were 58.3 (SD=15.1) and in SCC cases 57.5 (SD=15.0). Highest SIR was in cervical SCC (SIR=14.88), and the highest peak by age-groups were at 45-49 (IR=52.7/10⁵). Cervical SCC IR was markedly high in all age groups after 35 years. Compared to all other cancers, in cervical SCC group was the lowest mean age (53.3 SD=14.5). Second highest SIR was in male tonsil, tongue base and oropharynx SCC (SIR=3.05). Other cancers incidence rates were lower: vulva SCC 1.40/10⁵, vagina SCC 0.36/10⁵, female anal SCC 0.44/10⁵, male anal SCC 0.13/10⁵, female tonsil, tongue base,

oropharynx SCC 0.36/10⁵ and penile SCC 0.87/10⁵. Most of the incidences were in 55+ age-groups. From observed 2393 SCC cases in 1998-2008, were attributable to HPV16/18 45.2-72.6%, by female 44.5-73.2% and by male 41.2-68.0%. In total, 103 to 165 cancer cases pro year would be preventable with HPV vaccine.

Estonian HPV related cancer incidence rates are high, especially by cervical SCC. Although there is national cervical cancer screening program, population-based vaccination should be considered.

TÄNUAVALDUS

Minu suurim tänu headele inimestele, kes aitasid kaasa antud magistritöö valmimisele:

- juhendajale Mari Nygårdile väärtuslike nõuannete, kommentaaride ja vastutulelikkuse eest,
- dotsent Katrin Langile abi ja avatud ukse eest kogu õppetöö vältel,
- lektor Heti Pisarevile äärmiselt kannatliku meele eest andmetöötlusel,
- Mati Rahule näpunäidete eest vormistamisel,
- Ewa Lehisele keeleliste paranduste eest,
- Sven-Erik Hõimule tehniliste nõuannete eest,
- perekonnale mõistva suhtumise eest.

CURICULUM VITAE

Nimi: Madleen Orumaa

Sünniaeg ja koht: 12.09.1989, Tartu

E-post: orumaa.madleen@gmail.com

Hariduskäik: 2012–... Tartu Ülikool, tervishoiu instituut, rahvatervishoiu
magistriõpe
2009–2012 Tartu Tervishoiu Kõrgkool, füsioterapeut
2008–2009 Tartu Kivilinna Gümnaasium, keskharidus

Keeled: inglise keel C1, saksa keel C1

Töökogemus:

2012–... Tartu Maarja kool, tugiisik

Erialane enesetäiendus:

2014 EA 6th International Course on Epidemiological Methods.
Vilnius

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, **Madleen Orumaa**

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose

INIMESE PAPILLOOMIVIIRUSINFEKTSIOONIGA SEOTUD PAHALOOMULISED KASVAJAD EESTIS. HPV-VAKTSIINI POTENTSIAAL VÄHIENNETUSTÖÖS,

mille juhendaja on Mari Nygård, PhD, Norra Vähiregistrist

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **27.05.2014**